

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr.med. Jens Ricke

# **Semi-automatisierte Nieren-Volumetrie zur Bestimmung der renalen Fettverteilung bei Personen mit Prädiabetes, Diabetes sowie normaler Glukosetoleranz**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

**Martin Kaspar David Göpfert**  
aus  
München

2021

# Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Helck

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Volker Vielhauer  
apl. Prof. Dr. Wolfgang Neuhofer

Mitbetreuung durch die  
promovierte Mitarbeiterin:

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 11.02.2021

Meinen geliebten Eltern



# Eidesstattliche Erklärung

Name, Vorname: Göpfert, Martin

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**"Semi-automatisierte Nieren-Volumetrie zur Bestimmung der renalen Fettverteilung bei Personen mit Prädiabetes, Diabetes sowie normaler Glukosetoleranz"**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 12.02.2021  
(Ort, Datum)

Martin Göpfert  
(Unterschrift Doktorand)



## Publikation

Weite Teile der in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse wurde bereits in der unten genannten Publikation veröffentlicht. Es erfolgt hierauf kein gesonderter Hinweis.

“Renal and renal sinus fat volumes as quantified by magnetic resonance imaging in subjects with prediabetes, diabetes, and normal glucose tolerance.” Notohamiprodjo M, **Goepfert M**, Will S, Lorbeer R, Schick F, Rathmann W, Martirosian P, Peters A, Müller-Peltzer K, Helck A, Rospleszcz S, Bamberg F.

*PLoS One* 15, No. 2 (2020): e0216635. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0216635>.

PMID: 32074103

Impact Factor 2019: 2.776

Akzeptiert: 03.02.2020

Publiziert: 19.02.2020





# Abstract

Im bisherigen Verlauf des 21. Jahrhunderts erlebten sowohl Industrie- als auch Entwicklungsländer eine massive Zunahme der Diabetes-Erkrankungen [1]. Sowohl die Insulinresistenz als auch eine gestörte Insulinsekretion führen dabei zu einer Vielzahl von Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (Cardiovascular Disease, CVD) [2]. Ein großer und steigender Anteil von Menschen mit beeinträchtigtem Glukosestoffwechsel wird als Personen mit Prädiabetes eingestuft [3, 4]. Sie sind von besonderer klinischer Relevanz für konkrete präventive Maßnahmen, da sie ein deutlich erhöhtes Risiko haben, entweder einen Diabetes Mellitus Typ 2 (DM2) und/oder eine CVD zu entwickeln [5]. Die genauen Prozesse, die Übergewicht mit Insulinresistenz, DM2, Hypertonie, kardiovaskulärer Morbidität und chronischem Nierenversagen (Chronic Kidney Disease, CKD) miteinander verbinden, sind bis heute noch nicht zufriedenstellend verstanden. Perivaskuläres Fettgewebe, wie das Sinus Renalis-Fett (SRF), und viszerales Fett (visceral adipose tissue, VAT) korrelieren mit kardiometabolischen Risikofaktoren stärker als die üblichen anthropometrischen Indizes [6-10]. Als perivaskuläres Fettdepot steht das SRF in engem Kontakt mit der Adventitia großer, mittlerer sowie kleiner Arterien und besitzt individuelle Merkmale, die sich von anderen Fettdepots unterscheiden. Es wird angenommen, dass es den Blut- und Lymphfluss der Niere behindert und so den parenchymalen hydrostatischen Druck erhöht, was wiederum zu einer Vergrößerung des Organvolumens führt [8]. Die Quantifizierung von SRF kann somit einen Biomarker für frühe morphologische Veränderungen bei diabetischer Nephropathie darstellen und ferner bei der Quantifizierung der Ausprägung des kardiometabolischen Syndroms helfen. Seine Rolle als potenzieller Biomarker der Bildgebung für oben genannte Erkrankungen ist somit naheliegend [11]. Die Magnetresonanztomographie (MRT) bietet eine exzellente Differenzierung anatomischer Strukturen ohne die Verwendung von schädlicher Röntgenstrahlung und ohne die obligatorische Verabreichung von Kontrastmittel [12]. Multi-Echo-Sequenzen ermöglichen dabei eine präzise Segmentierung verschiedener Nierenkompartimente und bilden die Grundlage für die MRT-Quantifizierung des SRF und des intrarenalen Fettgewebes [13, 14].

Wir analysierten daher zunächst die Anwendung eines neuartigen, semi-automatischen Nierensegmentierungsalgorithmus (SANSa) zur Segmentierung MRT-basierter Nierenkompartimente sowie die Verteilung der Nierenvolumina bei Personen mit normalem Glukosespiegel, mit Prädiabetes sowie mit DM2. Mit den so gewonnenen Daten untersuchten wir mögliche Assoziationen mit anderen typischen kardiometabolischen Biomarkern. Die Teilnehmerzahl unserer Arbeit umfasste N = 366 Personen, von denen N = 230 normoglykämisch waren, N = 87 an Prädiabetes und N = 49 an Diabetes litten. Andere Kovarianten gewannen wir durch standardisierte Messungen und Befragungen der Personen. Zur Ganzkörper-MRT-Messung

verwendeten wir einen 3-Tesla-Scanner. Zur Beurteilung der Nieren wurden eine koronare T1w-Doppelecho-Dixon-Sequenz und eine koronare T2w-Singleshot-Fast-Spin-Echo-Sequenz erstellt. Die Auswertung der Dixon-Sequenzen durch den SANSa beruhte auf Schwellenwertverfahren und geometrischen Annahmen, durch die Volumina für die Nierenkompartimente berechnet wurden. An einer Teilmenge von 33 Personen bestimmten wir die Inter-Reader-Variabilität. Assoziationen zwischen dem glykämischen Status der Personen und den Nierenvolumina untersuchten wir anhand linearer Regressionsmodelle unter Berücksichtigung anderer potenzieller Störfaktoren. Darüber hinaus analysierten wir die Assoziation der Nierenvolumina mit VAT durch lineare Regressionsmodelle und den Pearson-Korrelationskoeffizienten. Nierenvolumen, Sinus Renalis-Volumen und SRF stiegen von normoglykämischen Personen über Personen mit Prädiabetes bis zu Personen mit Diabetes an (Nierenvolumen:  $280,3 \pm 64,7$  ml vs.  $303,7 \pm 67,4$  ml vs.  $320,6 \pm 77,7$  ml,  $p < 0,001$ ). Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht korrelierte Prädiabetes und Diabetes signifikant mit einem erhöhten Nierenvolumen und Sinusvolumen (z. B.  $\beta$ Prädiabetes = 10,1, 95%-KI: [6,5, 13,7];  $p < 0,01$ ,  $\beta$ Diabetes = 11,86, 95%-KI: [7,2 16,5];  $p < 0,01$ ) und SRF (z. B.  $\beta$ Prädiabetes = 7,13, 95%-KI: [4,5,9,8];  $p < 0,001$ ,  $\beta$ Diabetes = 7,34, 95% KI: [4,0, 10,7];  $p < 0,001$ ). Korrelationen, welche nach Adjustierung für zusätzliche Störfaktoren abgeschwächt wurden, waren nur bei Prädiabetes und Sinusvolumen signifikant ( $\beta = 4,0$ , 95%-KI [0,4, 7,6];  $p < 0,05$ ). Eine arterielle Hypertonie korrelierte signifikant mit einem erhöhten Sinus Renalis-Volumen ( $\beta = 3,7$ , 95%-KI: [0,4, 7,0s;  $p < 0,05$ ]) und einem erhöhten SRF ( $\beta = 3,0$ , 95%-KI: [0,7, 5,3];  $p < 0,05$ ). Auch ein erhöhter Urin Albumin/Urin Kreatinin Quotient (Urine Albumine to Urine Creatinine Ratio, UACR) korrelierte mit einer Zunahme des Sinus Renalis-Volumens ( $\beta = 1,5$ , 95%-KI: [0,1, 2,9];  $p < 0,05$ ). Es bestand ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen dem VAT und dem SRF ( $\beta = 2,75$ , 95%-KI: [2,3, 3,2];  $p < 0,01$ ). Der ICC zeigte eine hervorragende Übereinstimmung zwischen den Readern für das Nierenvolumen (0,97 [0,92; 0,99]), das Sinusvolumen (0,99 [0,96; 0,99]) und das SRF (0,97 [0,95; 0,99]) an.

Die Kernaussage unserer Arbeit ist somit, dass das Gesamtvolumen aller Nierenkompartimente, insbesondere aber des SRF, mit steigender Glukoseintoleranz signifikant zunimmt und eine starke Korrelation mit dem VAT zeigt. Daraus schließen wir, dass das SRF als potenzieller bildgebender Biomarker zur Risikobestimmung im Kontext von Stoffwechselerkrankungen dienen kann. Weiterhin zeigt unsere Arbeit, dass eine semi-automatische Segmentierung der Nieren und ihrer unterschiedlichen Kompartimente aus nicht kontrastverstärkten MRT-Bildern möglich ist und somit unter der Prämisse weiterer Verbesserung der Software für einen zukünftigen standardisierten Einsatz im Rahmen großer Kohortenstudien geeignet ist.

# Inhaltsverzeichnis

1. Wissenschaftliche Grundlagen .....	1
1.1 Grundlagen der menschlichen Niere .....	1
1.2 Grundlagen des Diabetes Mellitus .....	3
1.3 Grundlagen der Magnetresonanztomographie als bildgebendes Verfahren zur Volumenquantifizierung .....	6
2. Material und Methoden .....	9
2.1 Studiendesign der kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg.....	9
2.2 Technischer Ablauf der Magnetresonanztomographie .....	11
2.2.1 Ablauf der Magnetresonanztomographie-Aufnahmen .....	11
2.2.2 Verwendete Magnetresonanztomographie-Sequenzen.....	11
2.3 Auswertung der Magnetresonanztomographie-Sequenzen.....	12
2.3.1 Schulung und Zertifizierung der auswertenden Personen.....	12
2.3.2 Segmentierung der Nieren durch den semi-automatischen Nierensegmentierungsalgorithmus .....	12
2.3.2.1 Grundlagen des semi-automatischen Nierensegmentierungsalgorithmus .....	13
2.3.2.2 Ablauf der Segmentierung der Nieren durch den semi-automatischen Nierensegmentierungsalgorithmus .....	14
2.4. Verwendete Variablen .....	20
2.4.1 Erhebung der verwendeten Variablen.....	20
2.4.2 Messung der verwendeten Kovariablen .....	20
2.5 Gewährleistung der Datenqualität .....	22
2.5.1 Erfassung und Kontrolle der Daten.....	22
2.5.2 Inter-Reader-Variabilität .....	23
2.6 Statistische Analyse .....	24
3. Ergebnisse.....	25
3.1 Deskriptive Statistik der Studienpopulationen .....	25
3.2 Statistische Auswertung der Inter-Reader-Variabilität .....	26
3.3 Statistische Auswertung des semi-automatischen Nierensegmentierungsalgorithmus...	27
3.3.1 Statistische Auswertung des Korrekturbedarfs der erhobenen Daten .....	27
3.3.2 Statistische Auswertung falsch erfasster Organe/Strukturen .....	29
3.3.3 Statistische Auswertung der Bildqualität.....	30
3.3.4 Statistische Auswertung des Korrekturbedarfs .....	32
3.4 Statistische Auswertung der epidemiologischen Daten .....	34
4. Diskussion .....	41
4.1 Diskussion des semi-automatischen Nierensegmentierungsalgorithmus .....	41
4.2 Diskussion der epidemiologischen Daten .....	45
4.3 Limitationen.....	49
5. Schlussfolgerung.....	51
6. Literaturverzeichnis .....	53
7. Tabellenverzeichnis .....	65
8. Abbildungsverzeichnis .....	67
9. Abkürzungsverzeichnis .....	69
Appendix A: Curriculum Vitae.....	71
Appendix B: Danksagung .....	73



# 1. Wissenschaftliche Grundlagen

## 1.1 Grundlagen der menschlichen Niere

Die Nieren/Renes sind ein paariges, bohnenförmiges Organ, welches primär als Ausscheidungsorgan der Produktion des Harns dient, jedoch auch in zahlreichen weiteren physiologischen Vorgängen im Körper des Menschen eine bedeutende Rolle spielt. Sie sind an der Regulation des Mineral-, des Säure-Basen- sowie des Wasserhaushalts unseres Organismus, und damit einhergehend des osmotischen Drucks im Körper beteiligt. Weiterhin sind sie durch das selektive Ausscheiden oder Zurückhalten von Natrium-, Kalium-, Calcium- und Chloridionen an der Steuerung des Wasser-Elektrolyt-Haushalts beteiligt, einer der wichtigsten physiologischen Achsen des menschlichen Organismus. Sie scheiden schädliche Substanzen, verschiedene Stoffwechselendprodukte und viele Arzneimittel als wässrige Lösung (Urin/Harn) aus. Der ausgeschiedene Harn fungiert für alle harnpflichtigen Stoffe auf diese Weise als Lösungsmittel. Im Rahmen der Elimination oder Zurückhaltung von Protonen sind die Nieren an der Regulierung des Säure-Basen-Haushalts beteiligt. Durch die Synthese von Erythropoetin beeinflussen die Nieren die Produktion der roten Blutkörperchen. Über die renale Autoregulation durch das Enzym Renin und den Wasserhaushalt beeinflussen die Nieren den systemischen Blutdruck [15, 16]. Schädigungen der Nieren haben somit vielschichtige, unterschiedlich schwere Folgen für den menschlichen Körper [17].

Die Nieren sind durchschnittlich  $12 \times 6 \times 3$  cm (Länge  $\times$  Breite  $\times$  Dicke) groß und wiegen jeweils etwa 120–180 g. Das Nierenparenchym wird eingeteilt in:

- Cortex renalis (Nierenrinde), eine schmale Schicht, welche die Nierenpyramiden mit Ausnahme der Papille als subkapsuläre Schicht und in Columnae renales (Rindensäulen) umgibt [15, 16]
- Medulla renalis (Nierenmark), bestehend aus ca. 14 Pyramides renales (Nierenpyramiden). Ihre konvexe Basis weist kapselwärts, ihre Spitze in Richtung des Pelvis renalis (Nierenbecken) [15, 16]

Anatomisch gliedern sich die Nieren in eine Facies anterior und posterior (Vorder- und Rückfläche), welche sich in einem Margo medialis bzw. lateralis (medialer bzw. lateraler Rand) vereinigen. Der konvexe laterale Rand geht in die Extremitas superior bzw. inferior (oberer bzw. unterer Pol) über. Der konkave mediale Rand zeigt eine von den Polen kommende Einziehung, das sogenannte Hilum renale (Nierenpforte), welches in den Sinus renalis (Nierenbucht) führt. Die Nieren sind von einem intraabdominalen, retroperitonealen Fettdepot umgeben und können ektopisches Fett im Sinus

renalis, einem peri-renalem Fettdepot, ansammeln. Der Sinus renalis ist ein zentraler Hohlraum der Niere, der von Nierenparenchym umfasst ist. Er ist anatomisch durch die äußere Nierenkapsel vom Parenchym der Niere getrennt. Der Sinus renalis reicht normalerweise vom Harnleiterabgang am medialen Ende der Nieren bis zu den Fornices der Nierenkelche, dem ersten Abschnitt der ableitenden Harnwege. Im Sinus renalis liegen das Pelvis renalis (Nierenbecken) und die zu- und abführenden Blut- und Lymphgefäße mit ihren Aufzweigungen. Diese Strukturen sind locker in Baufett, dem Corpus Adiposum Sinus Renalis (Sinus Renalis-Fett), und in Bindegewebe eingefasst [8, 16, 18-20].

Die oben beschriebene Anatomie der Niere ist exemplarisch in Abbildung 1 [21] dargestellt.

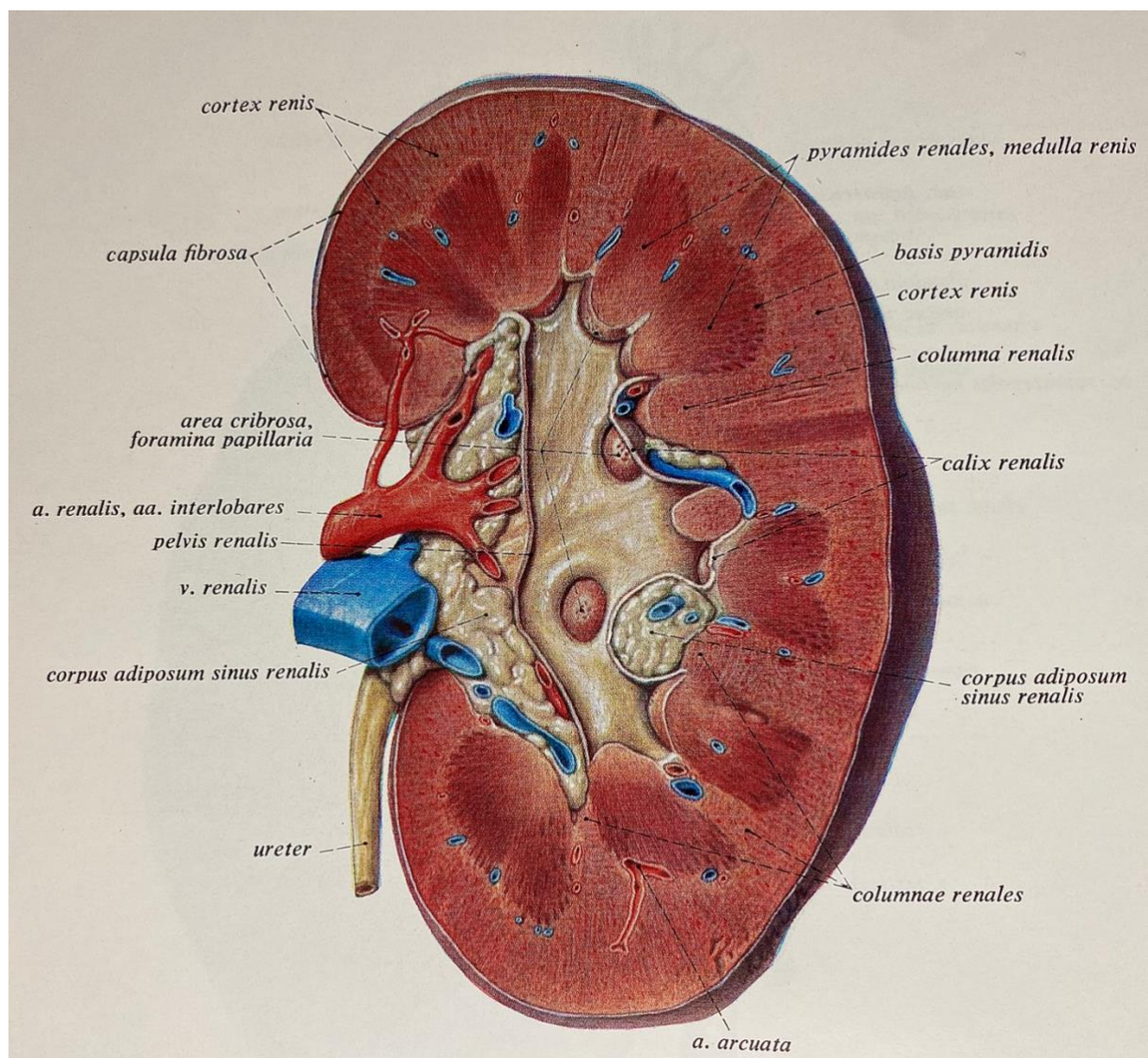


Abbildung 1: Ansicht einer frontal halbierten, erwachsenen Niere. Das Pelvis renalis (Nierenbecken) liegt dorsal der Nierengefäße, setzt sich nach kaudal in den Ureter fort und ist hier zum Teil eröffnet. Der Sinus renalis (Nierenbucht) enthält im Regelfall eine gewisse Menge Baufett, das Corpus Adiposum Sinus Renalis (Sinus Renalis-Fett) bezeichnet, die Nierengefäße und ihre Äste sowie den distalen Teil des Nierenbeckens [21].

## 1.2 Grundlagen des Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus ist ein allgemeiner Begriff für eine heterogene Gruppe von Stoffwechselstörungen, bei denen das Hauptmerkmal eine chronische Hyperglykämie ist. Diese resultiert entweder aus einer beeinträchtigten Insulinsekretion, einer inadäquaten Insulinwirkung oder oftmals aus beidem [22, 23]. Die weltweite Prävalenz von Diabetes bei Erwachsenen wurde 1995 auf 4,0% weltweit geschätzt und wird voraussichtlich bis 2025 auf 5,4% steigen [1]. Standardmäßig wird Diabetes in folgende Kategorien eingeteilt:

- Diabetes Mellitus Typ 1 (DM1), verursacht durch die Zerstörung von  $\beta$ -Zellen, welche normalerweise zu einem absoluten Insulinmangel führt. DM1 macht etwa 5% aller Diabetes-Erkrankungen aus, mit einer Prävalenz von 0,5% in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) sowie 0,3% in Deutschland [22-26].
- Diabetes Mellitus Typ 2 (DM2) entsteht aufgrund einer progressiven Insulinsekretionsstörung in engem Zusammenhang mit einer Insulinresistenz. Dabei kann DM2 von einer vorherrschenden Insulinresistenz mit einem relativen Insulinmangel bis zu einer vorherrschenden Sekretionsstörung mit einer Insulinresistenz reichen. DM2 macht etwa 90-95% aller Diabetes-Erkrankungen aus, mit einer Prävalenz von 8,5% in den USA und 7,1% in Deutschland [22-26].
- Eine Sonderform ist der Gestationsdiabetes mellitus (GDM). Er umfasst Störungen der Glukosetoleranz, welche zum ersten Mal während der Schwangerschaft auftreten oder diagnostiziert werden. GDM wird zumeist im zweiten oder dritten Trimenon der Schwangerschaft diagnostiziert und betrifft etwa 5,4% aller Schwangeren in den USA sowie 3,7% in Deutschland [22, 23, 25, 27, 28].
- Weiterhin gibt es verschiedene, spezifische Arten von Diabetes aufgrund anderer Ursachen mit deutlich kleinerer Prävalenz, z. B. Gendefekte der  $\beta$ -Zellfunktion (z. B. MODY-Formen), exokrine Pankreaserkrankungen (z. B. Pankreatitis, Hämochromatose, Mukoviszidose), arzneimittelinduziert (z. B. durch Glukokortikoide, Alpha-Interferone, Neuroleptika) oder nach Organtransplantationen [22, 23, 25].

Mit seiner hohen Prävalenz und dem Hauptanteil (90–95%) aller Diabetes-Erkrankungen kommt dem DM2 ein besonderes Interesse in der Gesundheitsforschung zu. Es gibt verschiedene Ursachen für die Entwicklung eines DM2, wobei die genauen Mechanismen der Krankheitsentstehung noch nicht abschließend geklärt sind. Das Risiko, an Typ-2-Diabetes zu erkranken, steigt mit zunehmendem Alter, Übergewicht und Bewegungsmangel. Fettgewebe selbst verursacht eine

gewisse Insulinresistenz. Die meisten, jedoch nicht alle Personen mit DM2 sind übergewichtig. Aber auch Personen, die nach traditionellen Gewichtskriterien nicht fettleibig sind, können einen erhöhten Prozentsatz an Körperfett haben, das überwiegend in der Bauchregion verteilt ist, das sogenannte viszerale Fett (visceral adipose tissue, VAT), welches zu einer Insulinresistenz führen kann. Daher nimmt es in der Diabetesforschung eine wichtige Rolle ein. Problematisch ist die Tatsache, dass DM2 häufig über viele Jahre nicht diagnostiziert wird, da die klassischen Symptome in frühen Stadien häufig zu geringfügig sind, um bemerkt zu werden [1, 22, 23, 25]. Deshalb rücken Personen mit Prädiabetes, welche noch nicht die offiziellen Kriterien eines DM2 aufweisen, jedoch bereits unter einem beeinträchtigten Glukosestoffwechsel leiden, immer mehr in den Fokus der Präventionsforschung, zumal prognostiziert wird, dass die weltweite Anzahl von Menschen mit Prädiabetes zwischen 2007 und 2025 von 309 Millionen auf 419 Millionen steigen wird [4].

Prädiabetes ist ein in der Literatur heterogen definierter Begriff. Die Definition, die heutzutage verbreitet ist, schließt Personen mit einer Beeinträchtigung der Nüchternglukose (Impaired Fasting Glucose, IFG) und/oder Personen mit beeinträchtigter Glukosetoleranz (Impaired Glucose Tolerance, IGT) ein [4]. Die Definitionen dieser Erkrankungen haben sich im Laufe der Jahre geändert. IGT ist heute sowohl von der American Diabetes Association (ADA) als auch von der WHO definiert als Nüchternplasmaglukose (Fasting Plasma Glucose FPG) von  $> 126$  mg/dl und Plasmaglukose zwei Stunden nach OGTT von  $>140$  bis  $<200$  mg/dl. IFG ist definiert als FPG von  $110\text{--}125$  mg/dl laut WHO [29]. Diese Erkrankungen sind unterschiedlicher Natur, teilen jedoch das Merkmal Hyperglykämie und damit des erhöhten Risikos für die Entwicklung eines DM2. Daher sollten sie nicht als eigenständige klinische Entitäten betrachtet werden, sondern als Risikofaktoren für DM2 und CVD. IFG und IGT gehen mit Adipositas (insbesondere abdominaler oder viszeraler Adipositas), Fettstoffwechselstörung mit hohen Triglyzeriden und/oder niedrigem HDL-Cholesterin sowie arterieller Hypertonie einher. Damit haben diese Personen ein erhöhtes Risiko, makrovaskuläre und mikrovaskuläre Komplikationen zu entwickeln [22, 23, 25, 30].

Allgemein wird in der Literatur eine starke Korrelation zwischen Veränderungen im Gewebe der Nieren mit der Entwicklung und Prognose von CVD beschrieben [31-36]. Das Spektrum der Nierenerkrankungen bei Personen mit Diabetes umfasst sowohl diabetische Nierenerkrankungen (einschließlich albuminurischer und nicht-albuminurischer Phänotypen) als auch nichtdiabetische Nierenerkrankungen. Eine diabetische Nierenerkrankung kann sich in unterschiedlich starker Niereninsuffizienz und Albuminurie äußern. Bei Personen mit Diabetes und Proteinurie wird zunehmend auch über die Entwicklung einer nicht-diabetischen Nierenerkrankung, singular oder zusätzlich zur diabetischen Nephropathie berichtet [37]. Der bisherigen Studienlage folgend lässt sich CKD, eine typische Folge langjährigen Diabetes, als unabhängiger Risikofaktor für die



Entwicklung der koronaren Herzkrankheit feststellen [31-33]. Weiterhin ist CKD mit einer negativen Prognose bereits bestehender kardiometabolischer Erkrankungen assoziiert [34-36]. Zudem korrelieren perivaskuläres Fettgewebe, sowie insbesondere VAT und intrahepatisches Fett mit kardiometabolischen Risikofaktoren stärker als die üblichen anthropometrischen Indizes [6]. Perivaskuläres Fettgewebe steht in enger Beziehung zu der Adventitia von Arterien mit großem, mittlerem und kleinem Durchmesser. Weiterhin besitzt es individuelle Merkmale, die sich von den Eigenschaften anderen Fettdepots unterscheiden, und kann sich daher unabhängig von der allgemeinen Fettleibigkeit verhalten. Darüber hinaus gibt es lokal wirkende Fettdepots wie peri- und epikardiales Fett sowie SRF, die ebenfalls individuelle Merkmale aufweisen [38]. Ein höheres SRF korreliert mit erhöhtem VAT [8, 11, 39] sowie arterieller Hypertonie und CKD [40]. Übermäßiges SRF beeinflusst den Druck auf die durch den Sinus renalis verlaufenden Gefäße sowie den interstitiellen Druck der Nieren [20]. Dadurch wird das Nierenvolumen erhöht, wodurch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) aktiviert wird [41, 42], was wiederum arterielle Hypertonie zur Folge haben kann. Es wird daher angenommen, dass das SRF mit verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes und chronischer Nierenerkrankung in Verbindung steht [8, 43]. Die genauen Prozesse, die Insulinresistenz mit kardiovaskulärer Morbidität, Nierenerkrankungen, Übergewicht und arterieller Hypertonie verbinden, sind bis heute jedoch noch nicht in zufriedenstellender Weise verstanden [38]. Daher nimmt die Untersuchung dieser Mechanismen eine wichtige Rolle in der Erforschung von Volkskrankheiten ein.

Sowohl Prädiabetes als auch Diabetes erfüllen die Kriterien, nach denen eine Früherkennung dieser Erkrankungen sinnvoll ist. Beide Erkrankungen sind häufig und verursachen erhebliche individuelle und öffentliche Gesundheitsbelastungen [1]. Verhaltenstherapien und pharmakologische Interventionen haben sich in einer Reihe von Studien als erfolgreich erwiesen, um den Übergang eines Prädiabetes zu DM2 und damit das Risiko von den zahlreichen, schwerwiegenden Diabetes-Komplikationen zu verhindern [44-48]. Damit spielt die Früherkennung dieses Krankheitsbildes eine essentielle Rolle im Kampf nicht nur gegen Diabetes, sondern auch gegen CVD. Demzufolge muss es Ziel sein, die genauen Mechanismen, welche Diabetes, CVD und Nierengewebsveränderungen verbinden, genauer zu verstehen.

### 1.3 Grundlagen der Magnetresonanztomographie als bildgebendes Verfahren zur Volumenquantifizierung

Die Volumetrie der Niere ist eine wichtige Aufgabe bei der Früherkennung und Überwachung von Nierenerkrankungen [49]. Die Aufteilung der inneren Nierenstrukturen in Kortex, Medulla und Nierenbecken kann für funktionale und morphologische Bewertungen der Nieren hilfreich sein [50]. So ist beispielsweise bekannt, dass das Volumen der Nierenrinde bei chronisch geschädigten Nieren mit der Zeit abnimmt [51].

Für die Volumetrie bieten sich verschiedene bildgebende Verfahren an. Eine einfache Schätzung des Nierenvolumens kann durch Messungen der Nierenlänge unter Verwendung der Sonographie erhalten werden. Im Vergleich zur MRT ist diese jedoch wesentlich ungenauer und störungsanfälliger. Weiterhin ist eine Aufteilung der verschiedenen Nierenstrukturen dadurch nicht suffizient möglich [52].

Auch die CT (Computertomographie) wurde bereits als bildgebendes Verfahren zur Nierenvolumetrie mit teils guten Ergebnissen eingesetzt [11, 53, 54]. Die CT wird jedoch als sehr strahlungsintensive Bildgebungsmethode eingestuft. Sie verantwortet bei schätzungsweise nur 17% aller radiologischer Verfahren trotzdem etwa 70% der medizinischen Strahlenexposition [55].

Die MRT (Magnetresonanztomographie) ermöglicht hingegen eine hervorragende Differenzierung verschiedenster anatomischer Strukturen und Gewebearten ohne die Verwendung von schädlicher Strahlung und ohne die obligatorische Verabreichung von Kontrastmittel [12]. Dementsprechend liegt es nahe, die MRT als bildgebendes Verfahren der Nierenvolumetrie zu bevorzugen. Für die Trennung der inneren Nierenstrukturen (Kortex, Medulla und Becken) sind MRT-Techniken erforderlich, die einen ausreichenden Kontrast zwischen diesen Nierenkompartimenten herstellen. Für die Identifizierung der gesamten Niere müssen MRT-Bilder außerdem einen hohen Kontrast zwischen den Nieren und dem umgebenden Gewebe (Leber, Milz, Gastrointestinaltrakt) bieten [50]. In den letzten Jahren wurden hauptsächlich dynamische kontrastverstärkte Messungen [56-58], z. B. unter Verwendung von Gadolinium-Diethyltriaminpentaessigsäure, zur Quantifizierung des Nierenvolumens verwendet. In-vivo-Messungen bei Tieren [59] und Menschen [60, 61] haben dabei eine gute Differenzierung zwischen den Nieren und dem umgebenden Gewebe gezeigt. Kontrastmittel verbessern das Kontrastverhalten zwischen den Nierenkompartimenten, eine optimale Aufteilung basiert jedoch auf mindestens zwei Bildern, die in verschiedenen Perfusionsphasen aufgenommen wurden [56]. Ein bekannter Nachteil der Verwendung von Kontrastmitteln ist allerdings das Risiko, nephrotoxische Wirkungen oder sogar nephrogene systemische Fibrosen (NSF) zu verursachen. Insbesondere Personen mit Niereninsuffizienz, ein

typisches Krankheitsbild bei langjährigen Diabetikern, sind von diesen Risiken betroffen [50]. Aus diesem Grund entschieden wir uns, in dieser Arbeit mit MRT-Aufnahmen ohne den Einsatz von Kontrastmedien zu arbeiten. MRT-Datensätze, die ohne Kontrastmittel aufgenommen wurden, führen normalerweise zu einem begrenzten Kontrast zwischen den Nieren und dem umgebenden Gewebe sowie den inneren Strukturen [61-63]. Multi-Echo-Sequenzen sorgen jedoch für einen überzeugenden Bildkontrast auch ohne Kontrastmittel, so dass vier verschiedene Sequenzen erzeugt werden können: In-Phase Echo, Opposed-Phase Echo, die rekonstruierte Fett-separierte Water-Only-Sequenz (WOS) und die rekonstruierte Fat-Only-Sequenz (FOS) [64], die in dieser Arbeit verwendet wurden. Die Kombination all dieser Sequenzen ermöglicht eine ausgereifte Methode der Segmentierung der verschiedenen Nierenkompartimente und bildet somit die Grundlage für die MRT-Quantifizierung des SRF und des intrarenalen Fettgewebes [13, 14].

Eine genaue Bestimmung der gesamten Volumina der inneren Organe wird in der klinischen Praxis bis heute selten durchgeführt, da die manuelle Segmentierung über eine große Anzahl von Schichten ein sehr zeitaufwändiger Vorgang ist. Daher sind automatische bzw. semi-automatische Segmentierungsalgorithmen für diese Aufgabe vorzuziehen. Unterschiedliche Methoden wie Thresholding (Schwellenwertverfahren) [59], Contour Detection (Konturerkennung) [65, 66], Clustering [67, 68] und Region Growing [69] oder deren Kombinationen wurden für die Segmentierung bereits angewendet. Wir entschieden uns dafür, den von Will, S. et al. publizierten Algorithmus für Matlab [50], welcher eine Kombination von Schwellenwertverfahren mit Konturerkennung zur Differenzierung der inneren Nierenstrukturen verwendet, für diese Arbeit zu nutzen.

Der semi-automatische Nierensegmentierungsalgorithmus (SANSA) stellt einen vielversprechenden Ansatz zur schnellen, reproduzierbaren und zuverlässigen Quantifizierung der Nierenkompartimente dar. Damit kann diese Form der Nierensegmentierung zukünftig als geeignete Methode zur Auswertung von MRT-Daten großer Kohorten-Studien dienen. Demzufolge wurde die Leistungsfähigkeit des in dieser Arbeit verwendeten SANSA in Hinblick auf die zukünftige Anwendung als verlässliche, zeitsparende Methode zur Auswertung großer MRT-Datenmengen überprüft. Ganzkörper-MRT-Aufnahmen werden weltweit in bevölkerungsbasierten Studien eingesetzt, um unterschiedliche Erkrankungen in einem frühen Stadium zu entdecken und damit verbundene Biomarker zu erkennen [12, 70]. Biomarker sollen auf ein erhöhtes Risiko der Personen hinweisen, eine der untersuchten Erkrankungen zu entwickeln. Die zugrundeliegende Zielsetzung ist, durch die Bestimmung dieser Biomarker zukünftig Risikopatienten frühzeitig zu erkennen und damit erfolgreicher therapieren zu können. Daher war die Untersuchung der

Volumina verschiedener Nierenkompartimente mit besonderem Interesse am SRF als frühem metabolischen Biomarker für die Entwicklung eines DM2 ein weiteres Ziel dieser Arbeit.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign der kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg

Die KORA-MRT-Substudie ist eine Querschnittsstudie innerhalb der KORA-FF4-Kohorte (2. Follow-up-Untersuchung der KORA-Basisstudie-S4). In regelmäßigen Abständen werden KORA-Studien durchgeführt, um den Gesundheitszustand der Bevölkerung in Augsburg und Umgebung zu untersuchen.

An der Basisstudie KORA-S4 aus den Jahren 1999/2001 nahmen insgesamt 4.261 Augsburger teil. Die erste Nachuntersuchung (F4) fand in den Jahren 2006/2008 statt, bei der von den ursprünglichen Personen der Basisstudie noch 3.080 Personen beteiligt waren. Im zweiten Follow-Up (FF4) in den Jahren 2013/2014 nahmen noch 2279 Personen teil [71, 72]. Der Prozess von der Basisstudie S4 bis zur KORA-FF4-Kohorte ist in Abbildung 2 dargestellt.

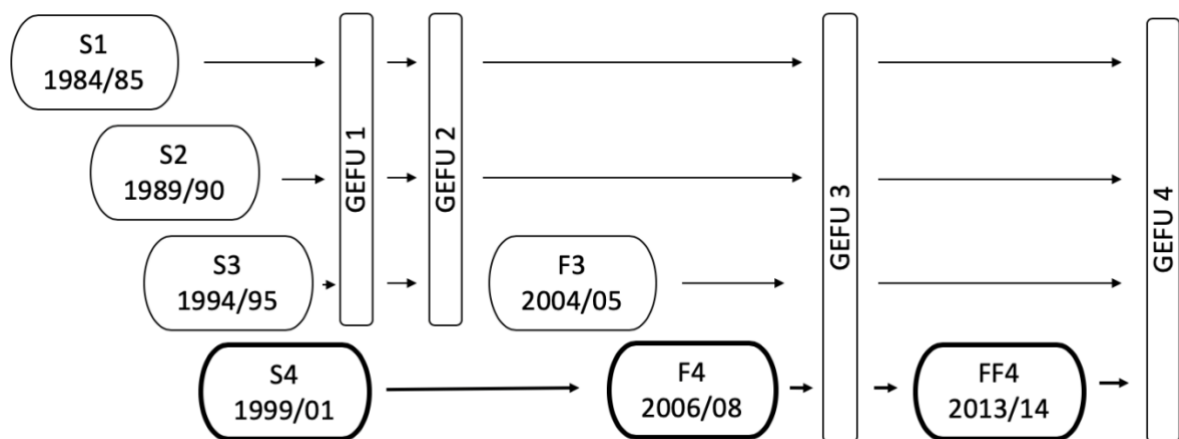


Abbildung 2: Das Flussdiagramm zeigt die Entstehung der KORA-FF4-Kohorte (2. Follow-up Untersuchung der KORA Basisstudie S4). Gezeigt werden die vier Basisstudien S1-S4, die seit 1984 im Abstand von fünf Jahren stattfanden. In regelmäßigen Abständen wurden die S1-S4-Teilnehmer zu Nachbefragungen und Nachuntersuchungen (GEFU) eingeladen. Die in dieser Arbeit verwendeten Daten stammen aus der KORA-MRT-Substudie, welche eine Querschnittsstudie innerhalb der KORA-FF4-Kohorte ist. Die Basisstudie KORA-S4 fand in den Jahren 1999/2001 statt, die erste Nachuntersuchung (F4) in den Jahren 2006/2008, und die zweiten Follow-Up (FF4) in den Jahren 2013/2014.

Das Ziel der KORA-MRT-Substudie ist die Bestimmung der Prävalenzen von durch MRT-Untersuchungen festgestellten subklinischen Erkrankungen bei Prädiabetikern, Diabetikern sowie gesunder Personen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen. Als mögliche subklinische Erkrankungen wurden vaskuläre (z.B. Plaques der Arteria Carotis), kardiale (z.B. Einschränkung der Funktion des linken Ventrikels) und metabolische (z.B. Zunahme des viszeralen Fettanteils)

Veränderungen der Studienteilnehmer beobachtet. Es wird erwartet, dass es einen Anstieg subklinischer Erkrankungen von gesunden Personen zu Prädiabetikern und Diabetikern gibt [73].

Die tatsächliche Rekrutierung für die KORA-MRT-Studie innerhalb der KORA-FF4-Studie umfasste 103 Personen mit Prädiabetes, 54 Personen mit Diabetes und 243 gesunde Personen als Vergleichsgruppe. Zur Stichprobe gehören alle Personen, die innerhalb der FF4 Population am Studienzentrum in Augsburg ihre Bereitschaft zur Teilnahme an der Ganzkörper-MRT-Untersuchung erklärt haben und Teil einer glykämischen Gruppe (Gesund, Prädiabetes, Diabetes) waren (siehe Messung der Kovariablen). Die Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer richteten sich nach zwei Kategorien:

- Personen, die von ihrem gesundheitlichen Profil (vor allem Personen mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen) nicht den Kriterien der Studie entsprachen, Alter  $<38$  sowie  $>72$ , Personen mit bestätigtem oder anamnestischem Schlaganfall, Myokardinfarkt, Rekanalisierung der Herzkranzgefäße
- Personen mit Kontraindikationen gegen die MRT-Untersuchung aus der Studie, d.h. Personen mit einem Herzschrittmacher, implantiertem Defibrillator, zerebralem Aneurysma-Clip, neuronalem Stimulator, jeglicher Art von Ohrimplantat, okulärem Fremdkörper, sonstigen implantierten Geräten; schwangere oder stillende Frauen, Personen mit Klaustrophobie, bekannter Allergie gegen Gadolinium-Präparate, Serum Kreatinin Werten von  $\geq 1,3$  mg/dl

Nach der Anwendung der oben genannten Kriterien mussten 1879 Personen ausgeschlossen werden, es blieben also insgesamt 231 Männer (58%) und 169 Frauen (42%) in der KORA-MRT-Substudie. In dieser Arbeit wurden die Daten von 366 Teilnehmern ausgewertet, da 44 Datensätze aus technischen Gründen für die Anwendung des SANSA nicht benutzt werden konnten. Diese Ausschlusskriterien werden unter 2.5 Gewährleistung der Datenqualität erläutert. Davon waren 208 (56.8%) männlich und 158 (43.2%) weiblich. Der berechnete Altersmittelwert, angegeben in Median  $\pm$  Standardabweichung ( $M \pm SD$ ) lag bei  $56.2 \pm 9.1$  Jahren. Das mittlere Gewicht lag bei  $82.9 \pm 16.8$  kg, der Körpermasseindex (Body-Mass-Index, BMI) bei  $28.1 \pm 5.0$  kg/m<sup>2</sup> und die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bei  $92.9 \pm 13.0$  mL/min. Die Daten des VAT sowie des intrahepatischen Fetts (proton density fat fraction, PDFF) wurden der gleichen Studie entnommen. Die Untersuchung fand an der Klinik und Poliklinik für Radiologie am Klinikum Großhadern in München statt [73]. Die Untersuchungen wurden in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Alle Teilnehmer unterschrieben die Einverständniserklärungen der KORA-Studie. Das studienspezifische MRT-Protokoll wurde durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) genehmigt.

## 2.2 Technischer Ablauf der Magnetresonanztomographie

### 2.2.1 Ablauf der Magnetresonanztomographie-Aufnahmen

Um eine einheitliche Bildgebung und damit eine hohe Auswertungsqualität zu gewährleisten, wurden alle MRT-Scans im Rahmen der Studie am selben Gerät mit 3 Tesla (MAGNETOM® Skyra, Siemens AG, Healthcare Sector, Erlangen, Deutschland) am Standort Großhadern der Universitätsklinik der LMU durchgeführt. Es wurde eine 18-Kanal Body-Coil in Kombination mit einer Spine Matrix Coil verwendet. Alle Personen wurden liegend untersucht. Die Durchführung der Scans erfolgte ausschließlich durch Medizinisch-technische RadiologieassistentInnen (MTRA), die sowohl am MRT-Gerät als auch auf das studienspezifische Protokoll geschult wurden. Das Ganzkörperprotokoll umfasste Sequenzen zur Untersuchung des Kopfs, des kardiovaskulären Systems sowie das Gewebe der Brust- und Abdomenkompartimente. Die grundlegende Studienschulung erfolgte durch die Prüffärzte.

### 2.2.2 Verwendete Magnetresonanztomographie-Sequenzen

Zur Beurteilung der Nieren wurden eine koronare T1 gewichtete Dualecho-Dixon-Sequenz und eine koronare T2 gewichtete Single-Shot-Fast-Spin-Echo-Sequenz (SS-FSE/HASTE) ohne die Verwendung von Kontrastmittel verwendet. Bildgebungsparameter Dual-Echo Dixon: 256 x 256, Sichtfeld (Field of View, FOV): 488 x 716 mm, Echozeit (Time Echo, TE) 1,26 ms und 2,49 ms, Wiederholzeit (Time Repeat, TR): 4,06 ms, Partitionssegmente: 1,7 mm, Flip Winkel: 9 °. Bildparameter T2 Haste: Matrix: 320 x 200, FOV: 296 x 380 mm, TE: 91 ms, TR: 1000 ms, Trennwandsegmente: 5 mm, Kippwinkel: 131 °g. Für die Bestimmung des Wasser- und Fettgehalts der verschiedenen Nierenkompartimente (Nierenparenchym, bestehend aus Nierenmark und Nierenrinde; Sinus Renalis) wurden entsprechend geeignete Sequenzen genutzt (WOS und FOS).

## 2. 3 Auswertung der Magnetresonanztomographie-Sequenzen

### 2.3.1 Schulung und Zertifizierung der auswertenden Personen

Die Auswertung durch den SANSA wurde an anonymisierten Personenbildern durchgeführt. Die auswertenden Personen (Reader) waren bezüglich der klinischen und demographischen Daten verblindet, ausgenommen offensichtlicher radiologischer Merkmale wie z.B. Übergewicht.

Reader waren neben dem Doktoranden Martin Göpfert (Reader A), Dr. sc. hum. Susanne Paar (geb. Will) als Goldstandard (Reader B) sowie Dr. med. Margarita Braunagel (Fachärztin für Radiologie) als Reader C. Da Susanne Paar bereits im Bereich der Nierensegmentierung geforscht und publiziert hat [50], damit ein hohes Maß an Erfahrung vorweist, entschieden wir uns für ihre Rolle als Goldstandard. Reader A und Reader C wurden von Reader B zur Benutzung des Programms und der Auswertung der MRT-Datensätze geschult. Reader B und C unterrichteten Reader A im Befunden der Dixon-Daten.

Für die Reader-Zertifizierung der Nieren-Auswertung wurden alle Endvolumina gemessen: Nierengewebe (bestehend aus Cortex und Medulla), Volumen des gesamten Sinusgewebes, prozentualer Anteil des Fettanteils im Sinusgewebe, prozentualer Anteil des Wasseranteils im Sinusgewebe. Zur Messung der Inter-Reader-Variabilität wurde eine bestimmte Anzahl von Datensätzen durch den Goldstandard Reader (Reader B) ausgewertet, um sie mit der Auswertung der gleichen Datensätze durch Reader A zu vergleichen.

### 2.3.2 Segmentierung der Nieren durch den semi-automatischen Nierensegmentierungsalgorithmus

Die Auswertung erfolgte vollständig an einer Befundungskonsole in der Klinik und Poliklinik für Radiologie der LMU, Campus Großhadern. Dazu wurden die für die Auswertung benötigten Daten zunächst aus der KORA-Datenbank auf die entsprechende Arbeitskonsole übertragen. Auf dieser erfolgte die Datenerhebung mit Hilfe eines von Dr. sc. hum. Susanne Paar, geb. Will (Informatikerin und Medizintechnikerin der diagnostischen und klinischen Radiologie des Uniklinikums Tübingen) für das Programm MATLAB (Version R2014a, The MathWorks, Natick, MA, USA) speziell programmierten semi-automatischen Nierensegmentierungsalgorithmus (SANSA). Vor der Auswertung der Datensätze wurde der SANSA in Hinblick auf eine robuste Funktionsweise, intuitive Bedienbarkeit und Wiederholbarkeit der Ergebnisse gemeinschaftlich durch Dr. sc. hum. Susanne Paar und Martin Göpfert im Rahmen einer mehrwöchigen Testphase weiterentwickelt.



### 2.3.2.1 Grundlagen des semi-automatischen Nierensegmentierungsalgorithmus

Die semi-automatische Bildsegmentierung wurde mit Matlab (Version R2011b, The MathWorks, Natick, USA) durchgeführt und basiert auf dem in [74] ausführlich beschriebenen Algorithmus. Eine ähnliche Methodologie wurde in der Analyse der Framingham Heart Studie verwendet und wird als Goldstandard in der MRT-basierten Nierenvolumetrie angesehen [75]. Die Nieren wurden durch ein Schwellenwertverfahren anhand der WOS aus den umgebenden Geweben segmentiert, wobei das Wissen über die Nierenform und -lage genutzt wurde. In einem zweiten Schritt wurden das Nierenparenchym, der Sinus Renalis und das SRF durch ein weiteres Schwellenwertverfahren anhand maximaler Pixelintensitäten in den jeweiligen Schichten bestimmt. Die Trennung der Niere von der Milz und dem Gastrointestinaltrakt wurde unter Verwendung aktiver Konturen verfeinert, wodurch eine vollständige Nierenmaske erzeugt wurde. Innerhalb dieser Nierenmaske wurden anschließend Niere, Sinus Renalis und Nierenbecken getrennt. Dieser Trennungsalgorithmus verwendete Annahmen der physiologischen anatomischen Nierenstruktur, z. B. dass der Nierenkortex Teile der Medulla umgibt. Der Sinus Renalis wurde unter der Annahme segmentiert, dass er in den WOS Pixel mit geringerer Signalintensität als das Nierenparenchym aufweist. Die FOS-Pixel wurden durch ihre Position identifiziert und von der Maske des Nierenbeckens getrennt. Anschließend wurde die Nierenbeckenmaske von der Nierenmaske subtrahiert, und somit Niere, Sinus Renalis und Nierenbecken getrennt. Die Endvolumina des Nierengewebes (Cortex und Medulla), des Volumens des gesamten Sinusgewebes, des prozentualen Anteils des Fetts im Sinusgewebe sowie des prozentualen Anteils des Wassers im Sinusgewebe wurden anschließend durch Voxel-Summierung berechnet [50]. Eine exemplarische Segmentierung der Nieren ist in Abbildung 3 dargestellt.

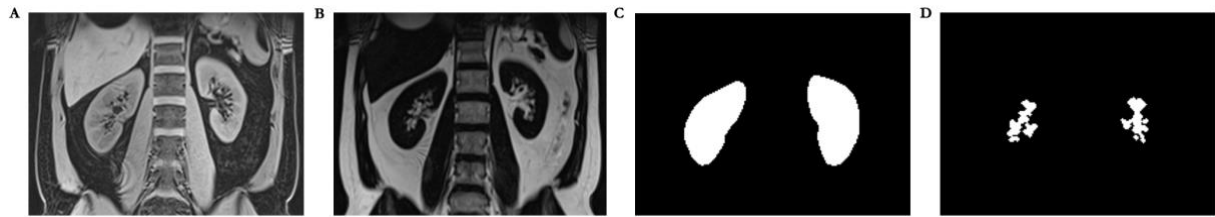


Abbildung 3: Exemplarische Segmentierung der koronaren T1- Dixon-WOS-Daten. Die Nieren wurden durch ein Schwellenwertverfahren anhand der WOS aus den umgebenden Geweben segmentiert, wobei das Wissen über die Nierenform und -lage genutzt wurde. In einem zweiten Schritt wurden das Nierenparenchym, der Sinus Renalis und das Sinus Renalis-Fett durch ein weiteres Schwellenwertverfahren anhand maximaler Pixelintensitäten in den jeweiligen Schichten bestimmt. Innerhalb dieser erzeugten Nierenmaske wurden anschließend Niere, Sinus Renalis und Nierenbecken getrennt. Dieser Trennungsalgorithmus verwendete Annahmen der physiologischen, anatomischen Nierenstruktur, z. B. dass der Nierenkortex Teile der Medulla umgibt. Der Sinus Renalis wurde unter der Annahme segmentiert, dass er in den WOS Pixel mit geringerer Signalintensität als das Nierenparenchym aufweist. Die FOS-Pixel wurden durch ihre Position identifiziert und von der Maske des Nierenbeckens getrennt. Anschließend wurde die Nierenbeckenmaske von der Nierenmaske subtrahiert und somit Niere, Sinus Renalis und Nierenbecken getrennt. A: Exemplarische Segmentierung einer koronaren T1- Dixon-WOS-Sequenz der rechten und linken Niere. B: Die entsprechenden FOS-Sequenzen. C: Eine vollständige Nierenmaske wird unter Verwendung von Schwellenwerten und aktiven Konturen erzeugt. D: Als nächstes wird das Sinus Renalis-Fett segmentiert, unter Verwendung der Schwellwertbildung von Fettisointensen Voxeln.

### 2.3.2.2 Ablauf der Segmentierung der Nieren durch den semi-automatischen Nierensegmentierungsalgorithmus

Die Auswertungssoftware wurde über das Programm MATLAB geöffnet. Nach dem Start wurde zunächst über die Schaltfläche „Data Import“ der Ordner mit den WOS ausgewählt. Durch Anklicken der "Ordner auswählen"-Schaltfläche wurde die für die Auswertung bestimmte Sequenz geladen, wie in Abbildung 4 dargestellt.

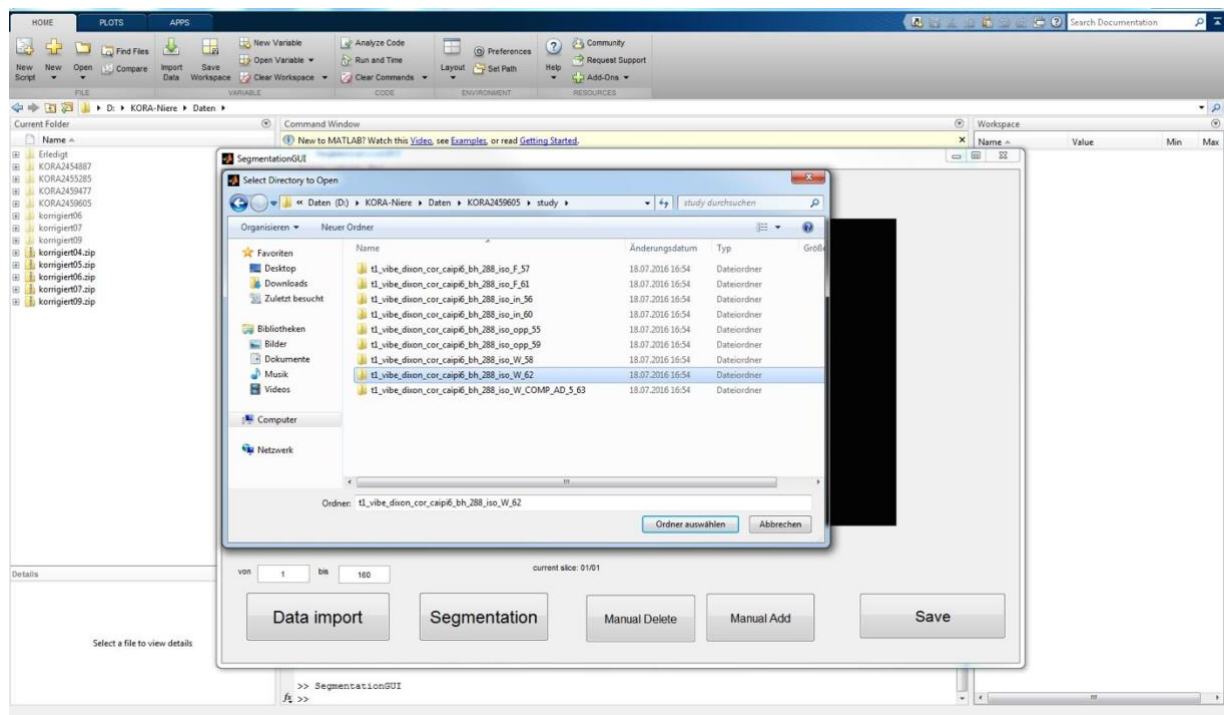


Abbildung 4: Einspeisung der Water Only Sequenzen (WOS) in den semi-automatischen Nierensegmentierungsalgorithmus. Nach dem Start der Auswertungssoftware über das Programm MATLAB wurden die WOS von der Festplatte in den SANSa geladen, um anschließend segmentiert zu werden.

Für die Auswertung wurden zunächst die Schichten festgelegt, in welchen die Nieren tatsächlich abgebildet waren. Dazu wurden im linken Panel die einzelnen Schichten durchgegangen und die erste sowie letzte Schicht, in der die Niere gerade noch zu sehen war, in die Felder unterhalb des Bildes eingetragen. Dieser Schritt ist in Abbildung 5 dargestellt. Die Schichtposition konnte im Textfeld "Current Slice" abgelesen werden.

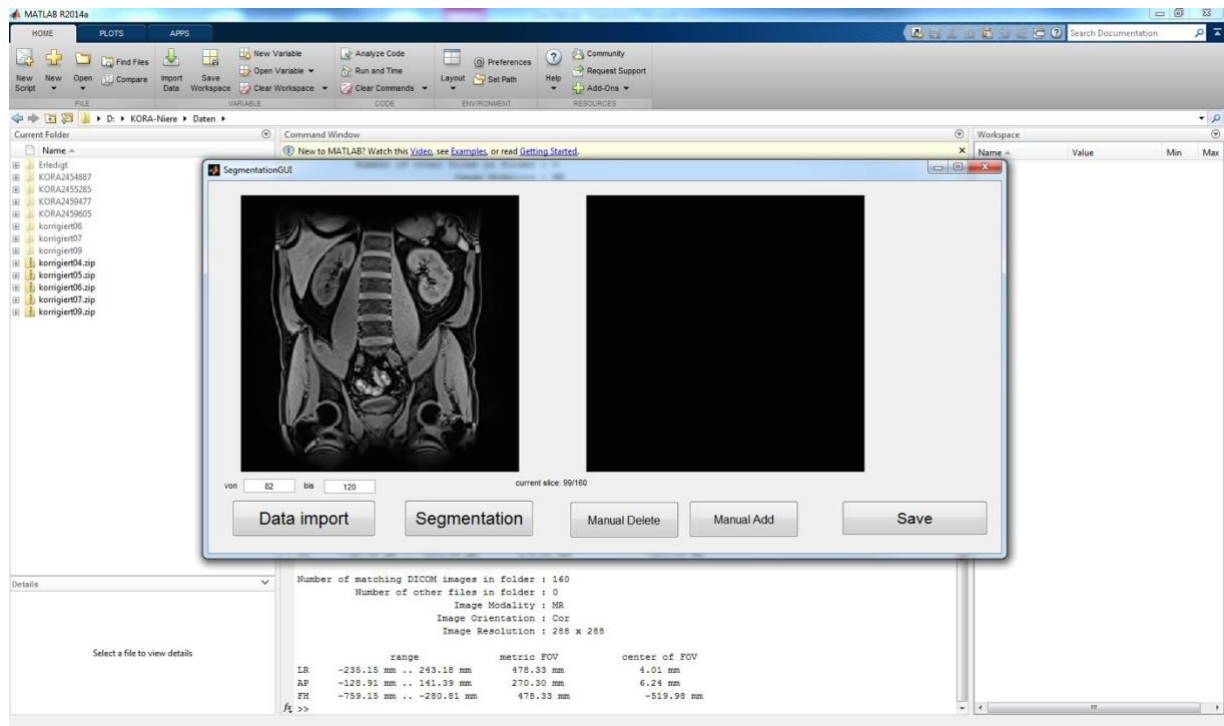


Abbildung 5: Command Window des semi-automatischen Nierensegmentierungsalgorithmus mit Schichtauswahl. Im linken Panel wurden die einzelnen Schichten durchgegangen und die erste sowie die letzte Schicht, in der gerade noch die Niere zu sehen war, in die Felder unterhalb des Bildes eingetragen. Die Schichtposition konnte im Textfeld "Current Slice" abgelesen werden.

Anschließend wurde die Segmentierung durch Drücken der Schaltfläche "Segmentation" gestartet. Die dafür benötigte FOS wurde vom Programm automatisch erkannt und eingespeist. In dem sich öffnenden Fenster wurden die Nieren vereinfacht in weiß gegen einen schwarzen Hintergrund auf einer Schicht dargestellt (Binärbild). Mit einer geeignet großen „Region of Interest“ (ROI) wurden nun die Nieren eingerahmt, wie in Abbildung 6 dargestellt. Diese sollte den kompletten Umriss der Niere mit einem Abstand von ca. 5 mm umschließen. Anschließend wurden die Randkonturen der Nieren automatisch durch den SANSA erfasst. Falls die Nieren in der FOS schwer zu erkennen waren, konnte alternativ durch einen Doppelklick in das Segmentierungsfenster zunächst die normale Ansicht der Dixon-Sequenz geöffnet werden, so dass die Nieren noch genauer abgrenzbar waren. Auch in dieser Darstellung sollte die ROI mit einem Abstand von ca. 5 mm eingezeichnet werden. Nach Einzeichnung der linken und rechten Niere konnte dieser Schritt durch einen Doppelklick neben die soeben bestimmte ROI beendet werden.

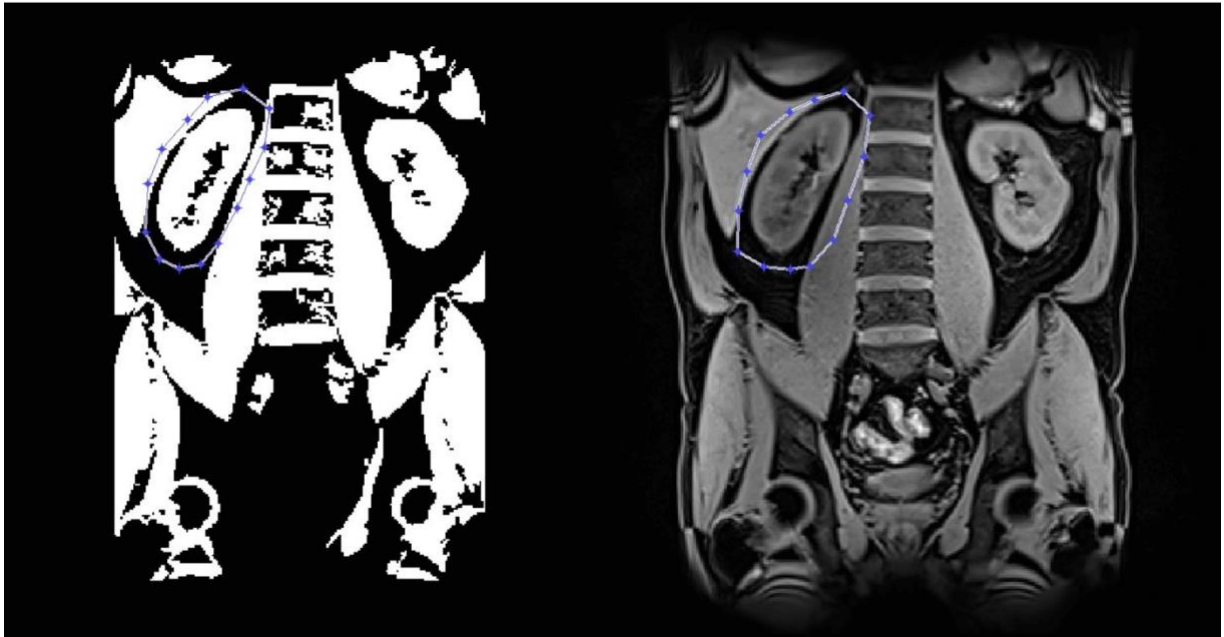


Abbildung 6: Region of Interest (ROI) im Binärbild (links) sowie in normaler Ansicht (rechts). Mit einer geeignet großen ROI wurden die Nieren im Binärbild eingerahmt. Falls die Nieren in der WOS schwer zu erkennen waren, konnte alternativ durch einen Doppelklick in das Segmentierungsfenster zunächst die normale Ansicht der Dixon-Sequenz geöffnet werden. Die ROI sollte den kompletten Umriss der Niere mit einem Abstand von ca. 5 mm umschließen. Nach Einzeichnung der linken und rechten Niere wurden die Randkonturen der Nieren automatisch durch den SANSA erfasst.

Nach Abschluss der Segmentierung wurden zunächst die von dem SANSA wie oben beschrieben automatisch berechneten Werte für die Endvolumina in eine Excel-Tabelle übertragen. Gleichmaßen wurden die unkorrigierten Segmentierungskonturen als MATLAB-Datei im jeweiligen Personenordner abgespeichert. In einem zweiten Schritt wurden manuelle Korrekturen an der bereits erfolgten, automatischen Segmentierung der Nieren durchgeführt. Da unter anderem die Leber, die Milz und Teile des Gastrointestinaltrakts ähnliche Signalwerte wie die Nieren zeigten, konnte das Programm nicht immer scharf zwischen den Gewebearten differenzieren. In manchen Fällen bezog daher der SANSA falsche Organe in die Berechnung der Nierenvolumina und prozentualen Gewebsanteile mit ein, die daher manuell aus der Segmentierung der Nieren herauskorrigiert wurden. Sowohl die Anzahl als auch die jeweilige Entität falsch erfasster Organe wurden bei jeder Messung dokumentiert. Des Weiteren wurden Artefakt-belastete Areale aus der Segmentierung korrigiert. Benigne Nierenläsionen wie z.B. Zysten wurden ebenfalls aus der Berechnung des SANSA herauskorrigiert.



Abbildung 7: Segmentierungsbereich vor der manuellen Korrektur mit falsch erfasstem Leberparenchym (blau gepunkteter Kreis), fehlerhaft erfassten hilären Nierengefäßen links sowie nicht erfasstem Sinus Renalis rechts. In diesem Beispiel wurde die Leber von dem semi-automatischen Nierensegmentierungsalgorithmus fälschlicherweise erfasst und somit in die Segmentierung der Nieren miteinbezogen. Im Rechten Panel ist exemplarisch die Umrahmung des erfassten Leberparenchyms dargestellt, das durch das Drücken der „Manual Delete“-Schaltfläche aus der Segmentierung genommen wurde. Nicht erfasste Bereiche, wie der Sinus Renalis rechts, konnten durch denselben Mechanismus, jedoch mit der Schaltfläche „Manual Add“, in die Segmentierung eingeschlossen werden.

Korrigiert wurden dementsprechend sowohl die fehlerhaft erfassten als auch die fehlerhaft nicht-erfassten Bereiche. Dies wurde durch Auswählen des „Manual Delete“-Schaltfläche und Umkreisen der nicht für die Segmentierung relevanten Struktur erreicht und mit einem Doppelklick auf die Umrandung bestätigt. Selbiges galt für das Hinzufügen nicht erfasster Bereiche, nur, dass in diesem Fall zunächst die „Manual Add“-Schaltfläche ausgewählt wurde. Dies wurde durchgeführt, bis beide Nieren komplett erfasst waren und keine anderen Strukturen fälschlicherweise in die Segmentierung miteinbezogen wurden.

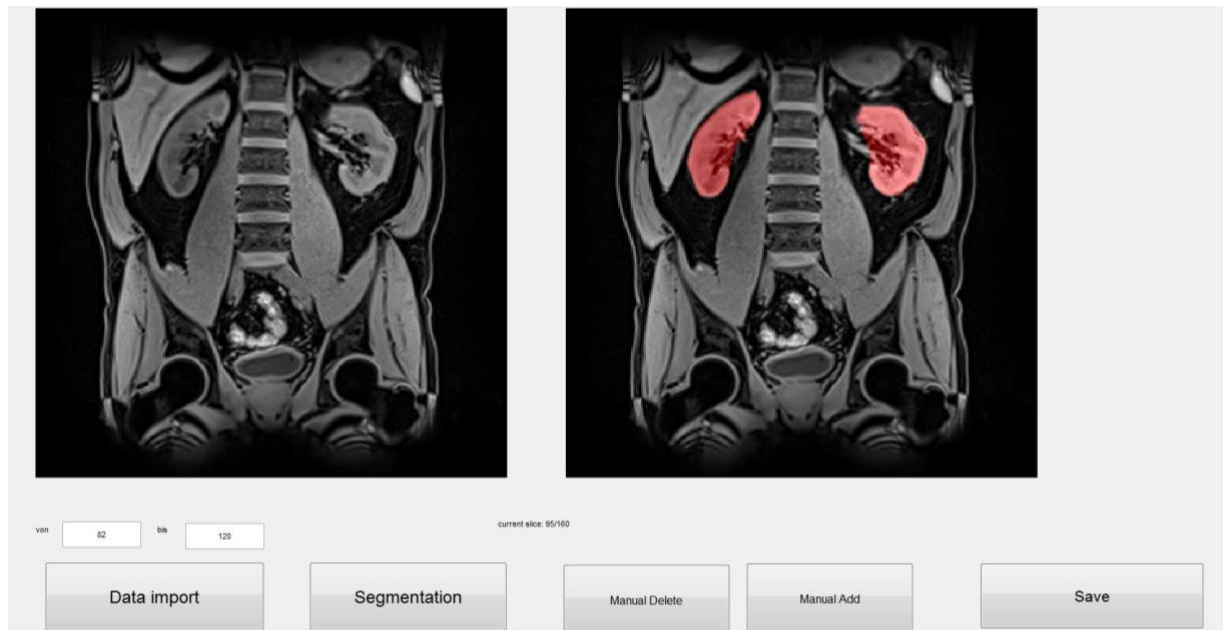


Abbildung 8: Segmentierungsbereich nach Entfernung falsch erfasster Bereiche und Ergänzung nicht erfasster Bereiche. Im rechten Panel wurde die manuelle Korrektur der Nieren abgeschlossen. Fehlerhaft erfasste Strukturen wie das Leberparenchym wurden aus der Segmentierung genommen, nicht erfasste Bereiche wie der rechte Sinus Renalis wurden in die Segmentierung aufgenommen.

Nach Beendigung der Korrektur wurden die Daten durch Betätigen der "Save"-Schaltfläche gespeichert. Die manuell korrigierten Segmentierungskonturen wurden als MATLAB-Datei in den jeweiligen Personenordner abgespeichert; separat davon wurden die berechneten Daten der Endvolumina in einer lokal gespeicherten Excel-Datei mit Personen-Identifikationsnummer (ID) zur weiteren Auswertung abgespeichert. Weiterhin wurde die benötigte Korrekturzeit dokumentiert. So wurde zwischen  $< 5$ ,  $5-10$  und  $> 10$  Minuten Korrekturzeit differenziert.

## 2.4. Verwendete Variablen

### 2.4.1 Erhebung der verwendeten Variablen

Folgende Daten wurden jeweils in unkorrigierter und korrigierter Version erhoben:

- Volumen Nierenrinde (Cortex) + Nierenmark (Medulla): entspricht dem Volumen des gesamten Nierengewebes in ml
- Volumen Sinus: Volumen des gesamten Sinusgewebes in ml
- F\_Sinus ( $F/(F+W)$ ) [%]: Prozentualer Anteil des Fettanteiles im Sinusgewebe in Prozent
- W\_Sinus ( $W/(W+F)$ ) [%]: Prozentualer Anteil des Wasseranteils im Sinusgewebe in Prozent

Außerdem wurde der Quotient von Sinusvolumen zum Volumen des Nierengewebes sowie das Volumen des SRF in ml berechnet.

### 2.4.2 Messung der verwendeten Kovariablen

Speziell für die Anforderungen dieser Studie geschultes Personal erhob die Kovariablen durch standardisierte Interviews und Standardlabortests. Alle Teilnehmer der KORA-FF4 Kohorte wurden einem Oralen Glukose Toleranz Test (OGTT) unterzogen, um sie anhand ihres glykämischen Status in normoglykämische Personen, Personen mit Prädiabetes und Personen mit Diabetes einteilen zu können. Für die Definition des Diabetes/Prädiabetes wurden die Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) benutzt. Dessen folgend wurden Personen mit normalem Glukosemetabolismus, welche eine Nüchternblutzuckerkonzentration von  $< 110$  mg/dl und einen 2h-Wert des OGTT  $< 140$  mg/dl aufwiesen, als normale Kontroll-Personen klassifiziert. Teilnehmer mit Prädiabetes wurden definiert als Personen mit pathologischer Glukosetoleranz: Entweder mit einem normalen Nüchternblutzucker und einem 2h-Wert des OGTT zwischen 140 und 200 mg/dl, oder mit einer beeinträchtigten Nüchternblutzuckerkonzentration, definiert als Nüchternblutzucker zwischen 110 und 125 mg/dl und einem normalen 2h-Wert des OGTT, oder beides. Personen welche einen Nüchternblutzuckerkonzentration von  $\geq 125$  mg/dl oder ein 2h-Wert des OGTT von  $> 200$  mg/dl hatten, wurden als Typ 2 Diabetiker (DM2) klassifiziert [29]. Die Cholesterinwerte wurden aus enzymatischen, kolorimetrischen Assays berechnet. Das mit dem Urin ausgeschiedene Albumin und Kreatinin wurde jeweils durch einen immunonephelometrischen Assay gemessen. Aus diesen Parametern wurde der UACR berechnet [76]. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde anhand des Serum Kreatinins berechnet, unter Verwendung der standardisierten Formel nach der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) [77], stratifiziert nach Geschlecht. Der BMI wurde definiert als Gewicht in Kilogramm, geteilt durch das Quadrat der Körperhöhe in Metern ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Arterielle Hypertonie wurde definiert als



systolischer Blutdruck von  $\geq 140$  mmHg oder einem diastolischen Blutdruck von  $\geq 90$  mmHg, oder der Einnahme anti-hypertensiver Medikation unter dem Bewusstsein, an arterieller Hypertonie zu leiden.

Auf der Basis einer in Atemstillstand akquirierten Volumen-interpolierten, dreidimensionalen In-Phase/Opposed-Phase-Dixon-Sequenz wurde ein Fett-selektives Tomogramm berechnet (Schichtdicke 5 mm mit 5 mm Schichtabstand). Mit einem hauseigenen auf MATLAB basierenden Algorithmus (Version R2014a, The MathWorks, Natick, USA), wurde semi-automatisch das viszerale Fett vom Femurkopf bis zum Diaphragma berechnet. Alle Segmentierungen wurden, falls nötig, manuell korrigiert [73].

Weitere Kovariablen wurden als Teil des KORA-Studienkonzepts in standardisierter Form erfasst und im Detail bereits zuvor beschrieben [71].

## 2.5 Gewährleistung der Datenqualität

### 2.5.1 Erfassung und Kontrolle der Daten

Insgesamt konnten 366 von 400 MRT-Datensätze ausgewertet werden, was einem Anteil von 92% entspricht. Die weitere Verwendung dieser Datensätze ist im Flussdiagramm in der Abbildung 9 dargestellt.

Bei 22 Teilnehmern waren keine auswertbaren Datensätze zur Nierensegmentierung auf der vom Helmholtz-Zentrum dem Reader A zur Verfügung gestellten Festplatte vorhanden. Weitere acht Datensätze wurden wegen unvollständiger Fett- und Wassersequenzen ausgeschlossen. Dies wurde vom Helmholtz-Zentrum mit Problemen bei der Erstellung der DICOM-Dateien begründet.

Die Qualität der Dixon-Daten wurde während der Segmentierung dokumentiert und jeweils mit „Sehr gut“, „Gut“ oder „Mäßig“ beschrieben. Die Kriterien für diese Einteilung sind hier aufgeführt:

Sehr gute Datenqualität:

- Sehr gute Abgrenzbarkeit aller viszeraler Organe voneinander, insbesondere der Nieren sowie des Sinus Renalis
- Keine Artefakte im erfassten Abdomen, insbesondere im Bereich der Nieren und des Sinus Renalis
- Hohe Auflösung der Sequenzen

Gute Datenqualität:

- Gute Abgrenzbarkeit aller viszeraler Organe voneinander, insbesondere der Nieren sowie des Sinus Renalis
- Wenig Artefakte im Bereich des erfassten Abdomens, insbesondere im Bereich der Nieren und des Sinus Renalis
- Gute Auflösung der Sequenzen

Mäßige Datenqualität:

- Mäßige Abgrenzbarkeit aller viszeraler Organe voneinander, insbesondere der Nieren sowie des Sinus Renalis
- Deutliche Artefaktbelastung des erfassten Abdomens, der Nieren und des Sinus Renalis im Besonderen
- Mäßig Auflösung der Sequenzen

Nach Beendigung der Segmentierung wurden die Daten zudem durch Reader A und Reader C überprüft, um fehlerhafte und verfälschende MRT-Datensätze auszuschließen, was in vier Fällen geschah. Gründe für den Ausschluss waren z.B. die mangelnde Qualität der Dixon-Daten, die Aplasie einer Niere, das Vorliegen einer Transplantatniere oder starke Artefakte der Aufnahme. Weiterhin wurde eine Analyse von unplausiblen Werten und Extremwerten durchgeführt. Hierbei mussten allerdings keine Daten ausgeschlossen werden.

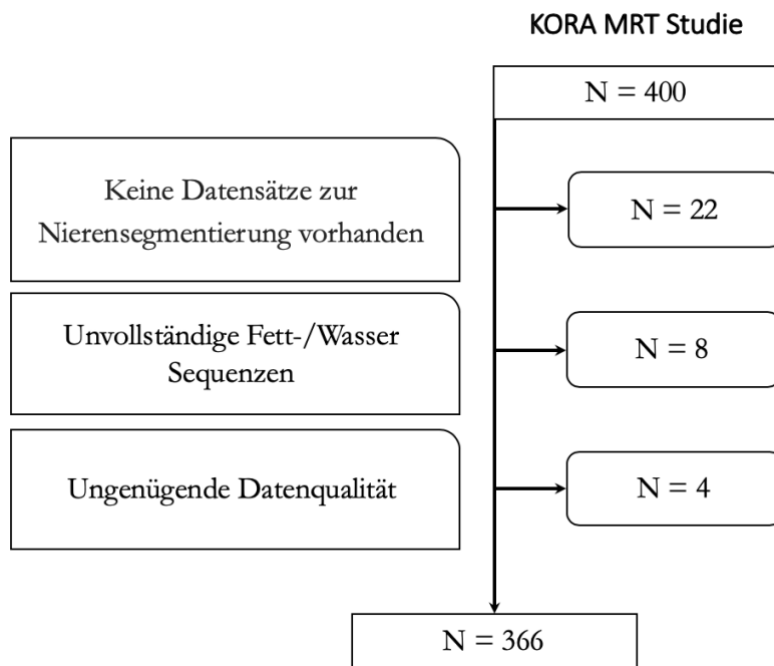


Abbildung 9: Flussdiagramm zur Verwendung der Datensätze. Von ursprünglich 400 Datensätzen wurden 366 Datensätze in die statistische Analyse einbezogen. Bei 22 Teilnehmern waren keine Datensätze zur Nierensegmentierung vorhanden. Weitere acht Datensätze wurden wegen unvollständiger Fett- und Wassersequenzen ausgeschlossen. Nach Beendigung der Segmentierung wurden die Daten durch Reader A und Reader C überprüft, um fehlerhafte und verfälschende MRT-Datensätze auszuschließen, was in vier Fällen geschah.

### 2.5.2 Inter-Reader-Variabilität

Zur Qualitätskontrolle wurde die Inter-Reader-Zertifizierung bei 33 Personen durchgeführt. Der Haupt-Reader A wurde mit dem Goldstandard Reader B verglichen.

## 2.6 Statistische Analyse

Für die Deskription der Teilnehmer hinsichtlich ihrer Demographie-Merkmale, klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren und MRT-Parameter wurden das arithmetische Mittel und die Standardabweichung für kontinuierliche Variablen, die absolute Anzahl sowie der Prozentanteil für kategoriale Variablen verwendet. Unterschiede in MRT-Parametern zwischen den einzelnen glykämischen Gruppen (Gesunde, Prädiabetes, Diabetes) wurden mit einem T-Test (Vergleiche zwischen zwei Gruppen) oder einer one-way-ANOVA (Vergleiche zwischen mehreren Gruppen) für kontinuierliche Variablen und einem  $\chi^2$ -Test für kategoriale Variablen ausgewertet und entsprechende P-Werte angegeben.

Die Korrelation zwischen unkorrigierten und korrigierten MRT-Parametern wurde durch Pearson's Korrelationskoeffizienten  $r$  berechnet. Unterschiede zwischen unkorrigierten und korrigierten MRT-Parametern wurden als Prozentanteil dargestellt und mithilfe des Medians und Interquartilsabstands verglichen. Entsprechende P-Werte wurden mit einem Kruskal-Wallis-Rangsummentest berechnet.

$$\% \text{Korrektur} = (|\text{Parameter}_{\text{korr}} - \text{Parameter}_{\text{unkorr}}|) / \text{Parameter}_{\text{unkorr}}$$

Darüber hinaus wurden die Differenzen auch als Absolutbetrag ausgewertet und mithilfe von arithmetischem Mittel und Standardabweichung verglichen. Entsprechende P-Werte wurden mit einem T-Test berechnet.

Zur Bestimmung der Korrelation zwischen MRT-Parametern und glykämischem Status wurde ein lineares Regressionsmodell berechnet, das für zusätzliche Variablen adjustiert wurde, die als potentielle Störfaktoren (Confounder) der Korrelation agieren könnten. Die Größe und Variabilität der Korrelation wurde durch den Schätzer  $\beta$  und dessen 95%-Konfidenzintervall (KI) angegeben. Das Signifikanzniveau  $\alpha$  wurde auf 0.05 festgesetzt; P-Werte  $< 0.05$  bezeichnen daher statistische Signifikanz. Weiterhin wurde die Korrelation der Nierenparameter mit dem VAT durch den Korrelationskoeffizienten nach Pearson bestimmt.

Die Inter-Reader-Variabilität wurde durch die Berechnung der relativen und absoluten Differenz der abgeleiteten Werte sowie durch die Berechnung des Intraclass-Korrelationskoeffizienten (ICC) bestimmt.

Für alle statistischen Analysen sowie zur Erstellung der Abbildungen wurde das Statistikprogramm R 3.3.1 verwendet. Sämtliche Daten werden als Mittelwert und Standardabweichung ( $M \pm SD$ ) dargestellt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Statistik der Studienpopulationen

Die demographischen Merkmale und klassischen (kardiovaskulären) Risikofaktoren der Teilnehmer wurden in Tabelle 1 aufgelistet. Wie oben beschrieben, wurden 366 (92%) der ursprünglich 400 Teilnehmer der KORA-MRT-Studie in unsere Arbeit einbezogen. Als Kontrollgruppe wurden die Daten von 230 (62.8%) gesunden Teilnehmern ausgewertet. Davon waren 117 (50.9%) männlich und 113 (49.1%) weiblich. Der berechnete Altersmittelwert lag bei  $54.4 \pm 8.9$  Jahren. Die Gruppe der Prädiabetiker umfasste 87 (23.8%) Teilnehmer. Davon waren 55 (63.2%) männlich und 32 (36.8%) weiblich. Der berechnete Altersmittelwert lag bei  $58.1 \pm 8.6$  Jahren. In der Gruppe der Diabetiker befanden sich 49 (13.4%) Teilnehmer. Davon waren 36 (73.5%) männlich und 13 (26.5%) weiblich. Der berechnete Altersmittelwert lag bei  $61.4 \pm 8.3$  Jahren. Personen mit Prädiabetes und Diabetes hatten zunehmende kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komponenten des metabolischen Syndroms: Taillenumfang, Gewicht, BMI, Blutdruck, Blutfette, Perikardfett, VAT und Urin-Albumin. Die GFR zeigte einen leichten, aber signifikanten Rückgang zwischen den Gruppen.

	<b>Alle Teilnehmer N = 366</b>	<b>Kontrolle (gesund) N = 230 (62.8%)</b>	<b>P. mit Prädiabetes N = 87 (23.8%)</b>	<b>P. mit Diabetes N = 49 (13.4%)</b>
Alter [Jahre]	56.2 $\pm$ 9.1	54.4 $\pm$ 8.9	58.1 $\pm$ 8.6	61.4 $\pm$ 8.3
Männer	208 (56.8%)	117 (50.9%)	55 (63.2%)	36 (73.5%)
Frauen	158 (43.2%)	113 (48.1%)	32 (36.8%)	13 (26.5%)
Gewicht [kg]	82.9 $\pm$ 16.8	78.2 $\pm$ 15.5	91.5 $\pm$ 14.9	89.5 $\pm$ 17.9
Größe [cm]	171.5 $\pm$ 9.8	171.2 $\pm$ 10.3	172.3 $\pm$ 9.2	171.3 $\pm$ 7.9
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	28.1 $\pm$ 5.0	26.6 $\pm$ 4.3	30.9 $\pm$ 5.0	30.4 $\pm$ 5.2
Taillenumfang [cm]	98.5 $\pm$ 14.6	93.5 $\pm$ 12.8	106.6 $\pm$ 13.0	107.8 $\pm$ 14.5
Waist-To-Hip-Ratio	0.9 $\pm$ 0.1	0.9 $\pm$ 0.1	1.0 $\pm$ 0.1	1.0 $\pm$ 0.1
Systolischer Blutdruck [mmHg]	120.8 $\pm$ 16.9	116.6 $\pm$ 15.2	125.8 $\pm$ 15.1	131.9 $\pm$ 20.4
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	75.3 $\pm$ 10.1	73.6 $\pm$ 9.2	78.4 $\pm$ 9.4	78.1 $\pm$ 13.1
Arterielle Hypertonie	124 (33.9%)	48 (20.9%)	41 (47.1%)	35 (71.4%)
Einnahme Antihypertensiver Medikamente	91 (24.9%)	38 (16.5%)	29 (33.3%)	24 (49.0%)
Nieraucher	134 (36.6%)	90 (39.1%)	27 (31.0%)	17 (34.7%)
Ehemalige Raucher	160 (43.7%)	91 (39.6%)	45 (51.7%)	24 (49.0%)
Raucher	72 (19.7%)	49 (21.3%)	15 (17.2%)	8 (16.3%)

Gesamtcholesterin [mg/dL]	218.2 ± 37.1	216.1 ± 36.2	225.5 ± 32.0	214.9 ± 47.3
HDL Cholesterin [mg/dL]	61.8 ± 18.0	65.4 ± 18.1	57.6 ± 14.5	51.9 ± 18.4
LDL Cholesterin [mg/dL]	140.3 ± 33.4	138.5 ± 32.2	147.6 ± 30.1	136.1 ± 42.1
Triglyzeride [mg/dL]	131.5 ± 86.6	106.9 ± 64.3	153.6 ± 83.4	207.9 ± 123.2
GFR (CKD-EPI)	92.9 ± 13.0	94.9 ± 12.5	89.3 ± 12.2	89.6 ± 14.8
Urin-Albumin [mg/l]	25.3 ± 130.4	10.2 ± 15.8	13.5 ± 19.1	119.2 ± 345.1
Urin-Kreatinin [g/L]	1.6. ± 0.8	1.6 ± 0.8	1.6 ± 0.7	1.8 ± 0.8
UACR [mg/g]	15.4 ± 75.4	7.0 ± 10.1	8.3 ± 11.3	68.3 ± 199.6
Viszerales Fett [l]	4.5 ± 2.7	3.5 ± 2.3	5.8 ± 2.3	6.8 ± 2.4
Leberfett (PDFP) [%]	8.6 ± 7.7	5.6 ± 5.1	12.3 ± 7.8	16.1 ± 9.3

Tabelle 1: Demographischen Merkmale und klassische (kardiovaskulären) Risikofaktoren der Teilnehmer. Die Studienteilnehmer wurden in dieser Tabelle kollektiv und gruppiert nach glykämischem Status aufgelistet. Demographische Merkmale sowie Risikofaktoren, mit einem Fokus auf kardiovaskuläre Risikofaktoren, wurden ihnen zugeordnet. Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwert und Standardabweichung angegeben oder Median mit Interquartilsbereich (Interquartile Range, IQR) für kategoriale Variablen wurden Anzahl und Prozentanteil angegeben. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit one-way-ANOVA, Kruskal-Wallis-Rangsummentest oder  $\chi^2$ -Test evaluiert.

### 3.2 Statistische Auswertung der Inter-Reader-Variabilität

Zur Qualitätskontrolle wurde die Inter-Reader-Zertifizierung wie oben beschrieben durchgeführt. Die Ergebnisse der statistischen Auswertung der Inter-Reader-Variabilität ist in der Tabelle 2 aufgeführt. Nach visueller Inspektion der Bland-Altman-Diagramme lag für alle Parameter eine ausreichende Übereinstimmung vor. Die beste Übereinstimmung konnte für das Volumen des Nierengewebes in der Inter-Reader-Variabilität (-0.5%) gezeigt werden. Die größte Variabilität wurde für das Volumen des SRF in der Inter-Reader-Variabilität (-15.2%) gezeigt. Der Übereinstimmungsbereich des Bland-Altman-Diagramms wurde aus klinischer Sicht als zufriedenstellend bewertet.

Die Inter-Reader-Variabilität wurde weiterhin unter Verwendung des Intraclass-Korrelationskoeffizienten (ICC) aus einer two-way-random-effects-ANOVA bewertet und ist in Tabelle 2 dargestellt. Ein ICC-Wert nahe 1 zeigt eine hervorragende Übereinstimmung zwischen den beiden Beobachtern an. Für das absolute Nierenvolumen ergab sich ein Wert von 0,97 (0,92; 0,99), für das Sinusvolumen von 0,99 (0,96; 0,99) und für das SRF von 0,97 (0,95; 0,99).

	Relative Differenz	Mittelwert der Differenzen	Übereinstimmungsbereich ("limits of agreement")
Nierenvolumen (ml)	-0.5%	-1.9	[-29.1, 25.2]
Sinusvolumen (ml)	-15.2%	-5.1	[-23.3, 12.0]
Sinus Renalis-Fett, %	14.7%	7.1	[-8.3, 22.5]

Tabelle 2: Inter-Reader Variabilität. Aufgeführt sind die relative Differenz, der Mittelwert der Differenzen sowie der Übereinstimmungsbereich. Es lag für alle Parameter eine ausreichende Übereinstimmung vor, wobei die beste Übereinstimmung für das Volumen des Nierengewebes dargestellt werden konnte.

### 3.3 Statistische Auswertung des semi-automatischen Nierensegmentierungsalgorithmus

#### 3.3.1 Statistische Auswertung des Korrekturbedarfs der erhobenen Daten

Die Unterschiede der erhobenen Daten für das Nierenvolumen in ml, das Sinusvolumen in ml und den prozentualen SRF-Anteil durch den SANSA wurden statistisch ausgewertet und sind in den Tabellen 2-5 sowie den Abbildungen 7-12 dargestellt. Zunächst wurde der prozentuale Anteil der Korrektur der Daten aus der absoluten Differenz zwischen den unkorrigierten und korrigierten Werten erhoben. Insgesamt wurde bei 126 Teilnehmern (34.4%) das Nierenvolumen um mehr als 5% korrigiert. Bei 61 Teilnehmern (16.7%) wurde das Nierenvolumen um mehr als 10% korrigiert. Das Sinusvolumen wurde bei 312 Teilnehmern (85.2%) um mehr als 5% und bei 269 Teilnehmern (74.5%) um mehr als 10% korrigiert. Das SRF wurde bei 180 Teilnehmern (49.2%) um mehr als 5% und bei 95 Teilnehmern (26.0%) um mehr als 10% korrigiert.

Die lineare Korrelation der korrigierten und unkorrigierten MRT-Parameter war insgesamt hoch (Nierenvolumen:  $r = 0.91$ , Sinusvolumen:  $r = 0.85$ , Sinus Renalis-Fett:  $r = 0.87$ ). Die Prozentanteile, um die die jeweiligen MRT-Parameter manuell korrigiert wurden, sind in Tabelle 3 und Abbildung 10 dargestellt.

			<b>Alle Teilnehmer N = 366</b>	<b>Kontrolle N = 230</b>	<b>Prädiabetes N = 87</b>	<b>Diabetes N = 49</b>	<b>P-Wert</b>
Nieren- volumen [ml]	unkorrigiert	Mittelwert $\pm$ SD	292.0 $\pm$ 75.5	287.3 $\pm$ 74.5	294.9 $\pm$ 75.7	308.5 $\pm$ 78.5	0.188
	korrigiert	Mittelwert $\pm$ SD	291.3 $\pm$ 68.7	280.3 $\pm$ 64.7	303.7 $\pm$ 67.4	320.6 $\pm$ 77.7	<0.001
	Prozent Korrektur	Median [1.Quartil, 3.Quartil]	3.2 [1.4, 7.1]	3.3 [1.5, 7.8]	2.6 [1.0, 6.6]	3.1 [1.6, 5.4]	0.501
	Absolute Differenz	Median [1.Quartil, 3.Quartil]	8.9 [4.0, 18.4]	8.9 [4.0, 19.0]	7.8 [3.8, 16.4]	10.5 [4.7, 17.2]	0.494
Sinus- volumen [ml]	unkorrigiert	Mittelwert $\pm$ SD	31.6 $\pm$ 15.5	27.9 $\pm$ 14.8	37.7 $\pm$ 13.9	38.3 $\pm$ 15.9	<0.001
	korrigiert	Mittelwert $\pm$ SD	40.0 $\pm$ 18.0	34.6 $\pm$ 16.0	47.6 $\pm$ 16.2	52.0 $\pm$ 19.4	<0.001
	Prozent Korrektur	Median [1.Quartil, 3.Quartil]	20.8 [9.5, 41.9]	21.5 [9.6, 44.0]	19.9 [6.9, 38.2]	20.8 [11.5, 43.1]	0.396
	Absolute Differenz	Median [1.Quartil, 3.Quartil]	6.0 [3.0, 10.8]	5.5 [2.9, 9.1]	6.8 [2.8, 13.1]	8.4 [4.6, 14.5]	0.011
Sinus Renalis- Fett [%]	unkorrigiert	Mittelwert $\pm$ SD	67.9 $\pm$ 8.6	66.0 $\pm$ 9.0	70.9 $\pm$ 6.6	71.8 $\pm$ 6.7	<0.001
	korrigiert	Mittelwert $\pm$ SD	63.4 $\pm$ 10.4	61.7 $\pm$ 11.0	66.7 $\pm$ 7.8	65.7 $\pm$ 9.7	<0.001
	Prozent Korrektur	Median [1.Quartil, 3.Quartil]	4.7 [1.8, 10.1]	4.5 [1.8, 10.3]	5.1 [1.6, 9.2]	6.4 [3.0, 12.1]	0.159
	Absolute Differenz	Median [1.Quartil, 3.Quartil]	3.3 [1.3, 6.6]	3.1 [1.2, 6.4]	3.1 [1.2, 6.0]	4.7 [2.1, 8.6]	0.074

Tabelle 3: Vergleich korrigierter und unkorrigierter MRT-Parameter. Unterschiede zwischen unkorrigierten und korrigierten MRT-Parametern wurden als Prozentanteil dargestellt und mithilfe des Medians und Interquartilabstands verglichen. Entsprechende P-Werte wurden mit einem Kruskal-Wallis-Rangsummentest berechnet. Darüber hinaus wurden die Differenzen auch als Absolutbetrag ausgewertet und mithilfe von arithmetischem Mittel und Standardabweichung verglichen. Entsprechende P-Werte werden mit einem T-Test berechnet. Die manuelle Korrektur der erhobenen Daten für das Nierenvolumen in ml, das Sinusvolumen in ml und den prozentualen Sinus Renalis-Fett-Anteil wurde in dieser Tabelle aufgelistet. Für die Werte wurde die Korrektur jeweils in Prozent Korrektur sowie die absolute Differenz zwischen den unkorrigierten und den korrigierten Werten angegeben. Weiterhin wurden die Korrekturen anhand der glykämischen Gruppen aufgelistet. Es zeigte sich, dass die lineare Korrelation der korrigierten und unkorrigierten MRT-Parameter insgesamt hoch war.

Im Vergleich der jeweiligen Korrekturen in den Diabetesgruppen konnte eine sehr schiefe Verteilung festgestellt werden, ohne statistisch signifikantem Unterschied zwischen den einzelnen glykämischen Gruppen. Es zeigte sich weiterhin, dass der Korrekturbedarf des Sinusvolums sehr hoch im Vergleich mit Nierenvolumen und prozentualem SRF-Anteil war.



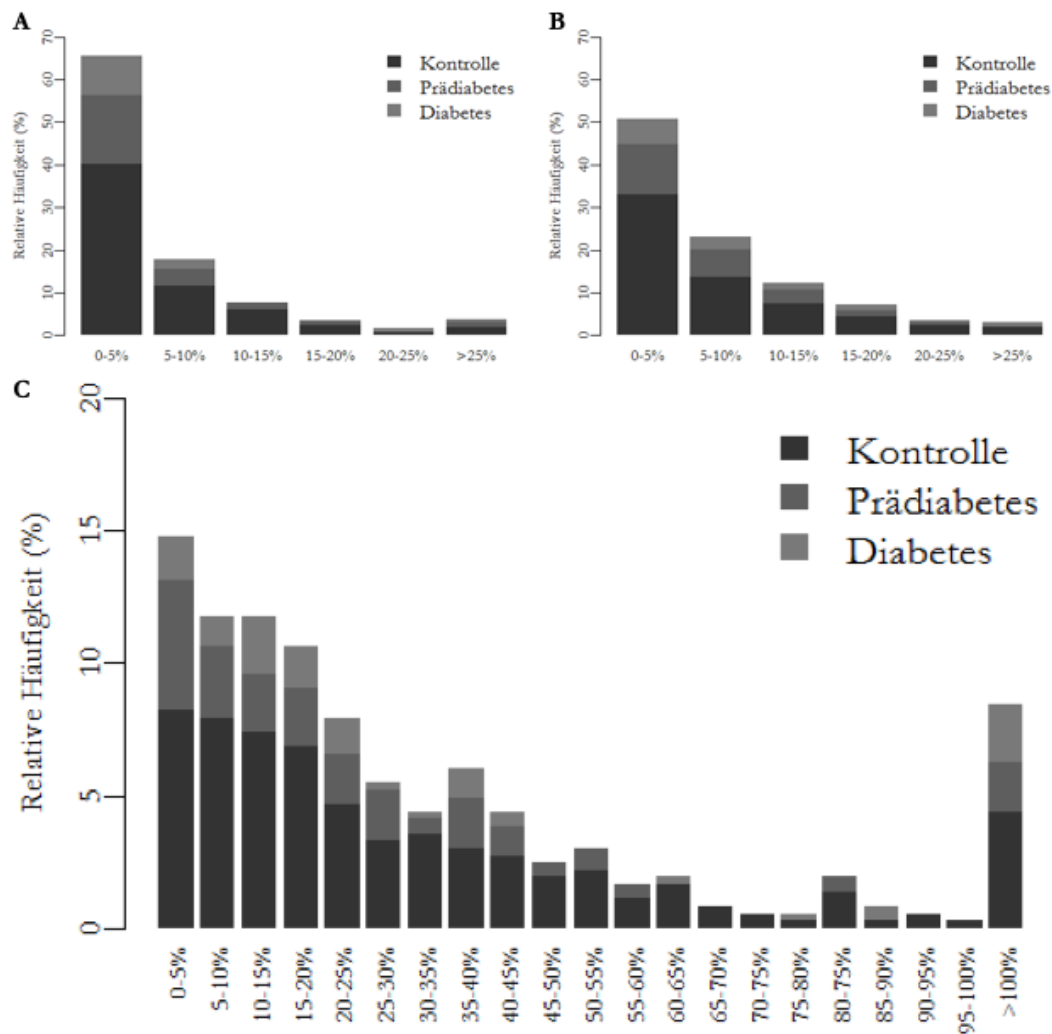


Abbildung 10: Histogramme zur prozentualen Korrektur des Nierenvolumens, des Sinusvolumens, sowie des Sinus Renalis-Fetts, jeweils in prozentualer Häufigkeit für die glykämischen Gruppen aufgeschlüsselt. A: Prozentuale Korrektur des Nierenvolumens in den glykämischen Gruppen. B: Prozentuale Korrektur des prozentualen Sinus Renalis-Fetts in den glykämischen Gruppen. C: Prozentuale Korrektur des Sinusvolumens in den glykämischen Gruppen. Es zeigte sich, dass der Korrekturbedarf des Sinusvolumens sehr hoch war im Vergleich zu den anderen Parametern war (Vergleiche Ergebnisse in Tabelle 3).

### 3.3.2 Statistische Auswertung falsch erfasster Organe/Strukturen

Die Anzahl und Häufigkeit falsch erfasster Organe/Strukturen wurde statistisch ausgewertet und in Abbildung 11 A dargestellt. Es wurden Daten zu sieben potentiell falsch erfassten Organen/Strukturen erhoben (Leber, Darm, Milz, M. Psoas, Gefäße, Zyste, Diaphragma). Die relative Häufigkeitsverteilung der falsch erfassten Organe/Strukturen ist in Abbildung 11 B gezeigt. Insgesamt wurden bei 61 Teilnehmern (16.7%) alle Organe/Strukturen richtig erfasst. Bei 83 Teilnehmern (22.7%) wurde genau ein Organ/Struktur falsch erfasst, bei 104 Teilnehmern (28.4%) zwei Organe/Strukturen, bei 92 Teilnehmern (25.1%) drei Organe/Strukturen und bei 26 Teilnehmern (7.1%) vier oder fünf Organe/Strukturen. Bei keinem Teilnehmer wurden mehr als

fünf Organe/Strukturen falsch erfasst. Die Leber, der M. Psoas und der Darm waren die am häufigsten falsch erfassten Organe. Am häufigsten wurden zwei Organe/Strukturen durch den SANSa falsch erfasst.

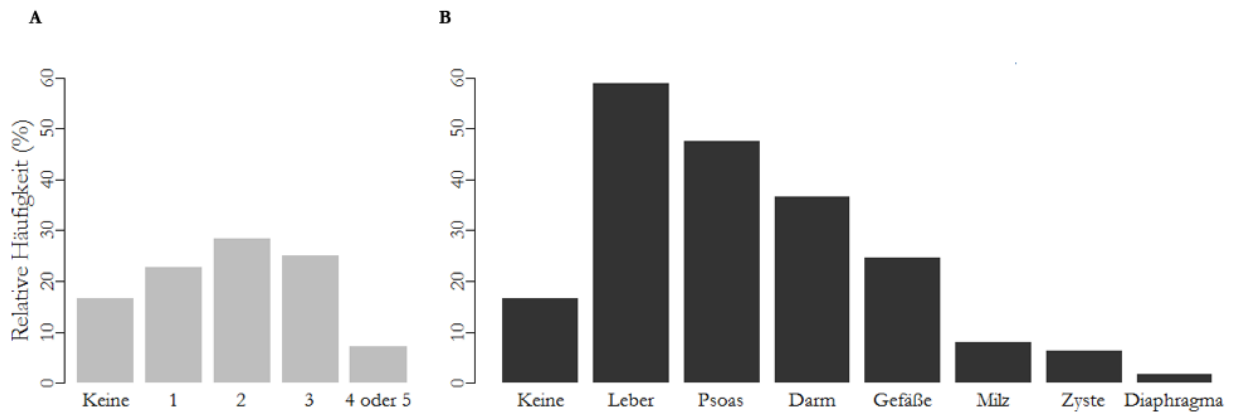


Abbildung 11: Anzahl und Häufigkeit falsch erfasster Organe/Strukturen. A: Die relative Häufigkeit, mit der eine bestimmte Anzahl Organe falsch erfasst wurde, wurde evaluiert und in diesem Histogramm dargestellt. Es zeigte sich, dass am häufigsten zwei Strukturen falsch erfasst wurden B: Die relative Häufigkeit der Fehlerfassung der jeweiligen Strukturen wurde evaluiert und in diesem Histogramm dargestellt. Es zeigte sich, dass die Leber das am meisten falsch erfasste Organ war.

### 3.3.3 Statistische Auswertung der Bildqualität

Die Qualität der Bilder wurde anhand der oben beschriebenen Kriterien als sehr gut, gut oder mäßig eingeschätzt. Die statistische Auswertung der Bildqualität ist in Abbildung 12 sowie Tabelle 4 dargestellt. Insgesamt hatten 87 Teilnehmer (23.8%) Bilder mit sehr guter Qualität, 229 Teilnehmer (62.6%) Bilder mit guter Qualität und 50 Teilnehmer (13.7%) Bilder mit mäßiger Qualität. Eine Relation der Diabetesgruppen mit der Bildqualität wurde evaluiert. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ( $p = 0.08$ ).

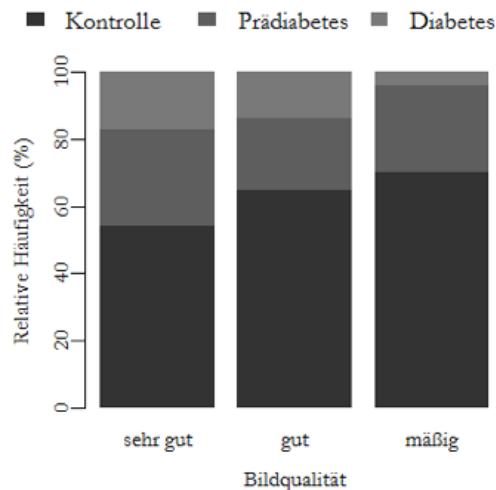


Abbildung 12: Diabetesgruppen nach Bildqualität. Die relative Häufigkeit, mit der Datensätze der glykämischen Gruppen als gut, mittel oder mäßig eingeschätzt wurden, wurde in dieser Abbildung dargestellt und in diesem Histogramm dargestellt. Dabei konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

Ein Zusammenhang zwischen der Bildqualität und dem BMI, dem Viszeralfett und dem Geschlecht wurde evaluiert und in Tabelle 4 dargestellt. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Abnahme des BMI sowie des Viszeralfetts und mäßiger Bildqualität gezeigt werden. Am deutlichsten ließ sich ein Unterschied zwischen den Geschlechtern darstellen: Frauen hatten signifikant mehr als mäßig bewertete MRT-Datensätze als Männer.

		Sehr gut N = 87	Gut N = 229	Mäßig N = 50	P-Wert
BMI	Mittelwert $\pm$ SD	29.0 $\pm$ 3.9	28.1 $\pm$ 5.0	26.9 $\pm$ 6.2	0.0028
Viszeralfett [Liter]	Mittelwert $\pm$ SD	6.0 $\pm$ 2.4	4.3 $\pm$ 2.6	2.7 $\pm$ 2.1	9.65E-13
Geschlecht	Männer	78 (89.7%)	119 (52.0%)	11 (22.0%)	7.15E-15
	Frauen	9 (10.3%)	110 (48.0%)	39 (78.0%)	

Tabelle 4: Einflussfaktoren auf die Bildqualität. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der Bildqualität und dem BMI, dem Viszeralfett und dem Geschlecht evaluiert. Dabei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Abnahme des BMI sowie des Viszeralfetts und mäßiger Bildqualität. Weiterhin zeigte sich, dass Frauen signifikant mehr als mäßig bewertete MRT-Datensätze als Männer hatten. Der BMI und das Viszeralfett unterschieden sich signifikant in den Gruppen mit sehr guter, guter und mäßiger Bildqualität. P-Wert aus ANOVA oder  $\chi^2$ -Test.

### 3.3.4 Statistische Auswertung des Korrekturbedarfs

Die Korrekturzeit wurde wie oben beschrieben dokumentiert und anschließend statistisch ausgewertet. Die Ergebnisse, der Zusammenhang des Korrekturbedarfs mit der Anzahl falsch erfasster Organe/Strukturen sowie der Bildqualität wurden in den Tabelle 5-6 sowie Abbildung 13 dargestellt. Insgesamt betrug die Zeit, die pro Teilnehmer für die manuelle Korrektur benötigt wurde für 104 Teilnehmer (28.4%) weniger als 5 Minuten, für 227 Teilnehmer (62.0%) 5-10 Minuten und für 35 Teilnehmer (9.6%) mehr als 10 Minuten.

Der Einfluss der Anzahl falsch erfasster Organe/Strukturen auf den manuellen Korrekturbedarf ist in Tabelle 5 und Abbildung 13 A: dargestellt. Es zeigte sich lediglich für das Nierenvolumen ein signifikanter Zusammenhang zwischen der steigenden Anzahl falsch erfasster Organe/Strukturen und einem gesteigerten prozentualen Korrekturbedarf. Deutlich erkennbar war auch die Korrelation zwischen einer größeren Anzahl an falsch erfassten Organen/Strukturen und vermehrter Korrekturzeit.

		<b>Keine</b> <b>N = 61</b>	<b>1</b> <b>N = 83</b>	<b>2</b> <b>N = 104</b>	<b>3</b> <b>N = 92</b>	<b>4 oder 5</b> <b>N = 26</b>	<b>P-Wert</b>
Nieren- volumen	Absolute Differenz	5.6 [2.4, 11.1]	9.0 [3.8, 16.4]	7.7 [3.7, 16.0]	14.4 [6.1, 26.8]	17.7 [6.3, 35.6]	<0.001
	Prozent Korrektur	1.8 [0.9, 3.8]	2.8 [1.4, 6.6]	2.9 [1.2, 6.7]	4.5 [2.2, 9.9]	5.6 [2.4, 10.4]	<0.001
Sinus- volumen	Absolute Differenz	5.3 [2.5, 8.5]	7.6 [3.1, 12.7]	6.4 [3.1, 10.9]	5.7 [3.2, 9.7]	4.4 [2.3, 9.5]	0.117
	Prozent Korrektur	12.9 [6.9, 25.0]	19.1 [9.1, 39.9]	24.4 [11.4, 49.9]	25.6 [11.0, 50.8]	24.1 [11.6, 41.8]	0.004
Sinus Renalis- Fett	Absolute Differenz	2.7 [1.2, 4.9]	3.5 [1.5, 6.6]	3.8 [1.1, 6.3]	3.6 [1.4, 7.8]	3.3 [1.2, 10.7]	0.381
	Prozent Korrektur	3.8 [1.6, 6.3]	4.5 [2.0, 8.9]	5.5 [1.7, 10.4]	5.6 [2.3, 11.8]	6.4 [1.6, 16.8]	0.174

Tabelle 5: Einfluss der Anzahl falsch erfasster Organe/Strukturen auf den manuellen Korrekturbedarf. Es wurde ein Zusammenhang zwischen dem Korrekturbedarf und der Anzahl falsch erfasster Organe/Strukturen evaluiert und in dieser Tabelle als Median [1.Quartil, 3.Quartil] dargestellt. P-Werte aus Kruskal-Wallis-Rangsummentest. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer steigenden Anzahl falsch erfasster Organe/Strukturen und dem prozentualen Korrekturbedarf des Nierenvolumens. Weiterhin zeigte sich, dass der Korrekturbedarf in mindestens einer Gruppe signifikant unterschiedlich zu dem der anderen Gruppen war.

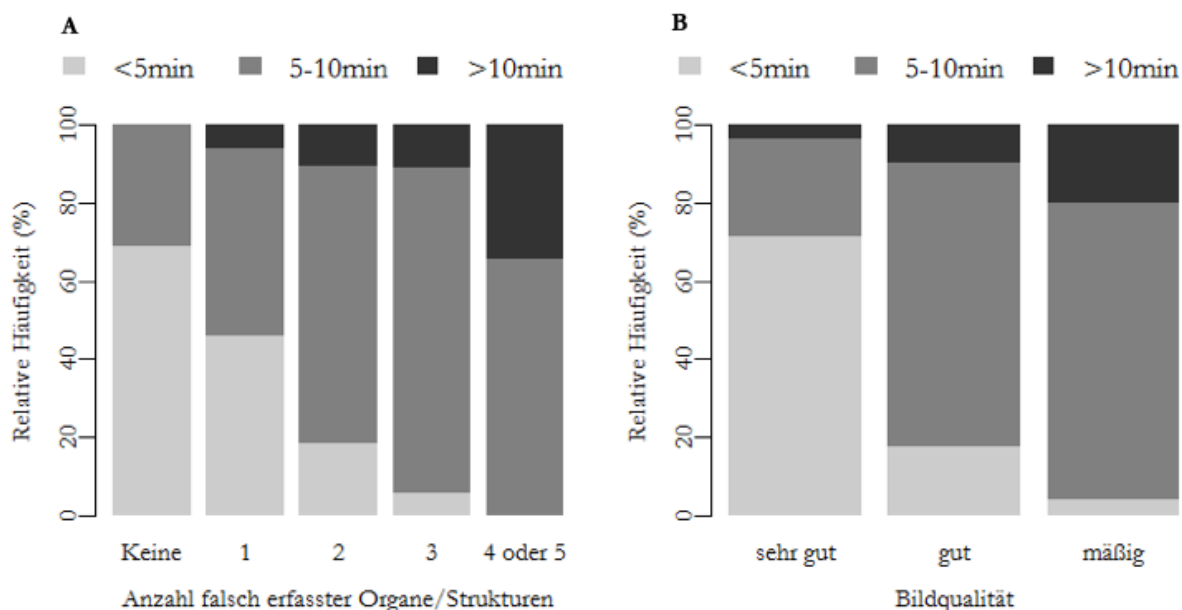


Abbildung 13: Einflussfaktoren auf die der Korrekturzeit. A: Die Korrekturzeit wurde im Verhältnis zur Anzahl falsch erfasster Organe/Strukturen evaluiert und in diesem Histogramm dargestellt. Dabei zeigte sich eine Korrelation zwischen einer größeren Anzahl an falsch erfassten Organen/Strukturen und vermehrter Korrekturzeit B: Die Korrekturzeit wurde im Verhältnis zur Bildqualität evaluiert und in diesem Histogramm dargestellt. Dabei zeigte sich, dass geringere Bildqualität mit mehr prozentualer Korrekturzeit zusammenhing.

Der Einfluss der Bildqualität auf den manuellen Korrekturbedarf ist in Tabelle 6 und Abbildung 13 B: dargestellt. Es zeigte sich, dass geringere Bildqualität mit signifikant mehr prozentualer Korrektur in allen Parametern zusammenhing. Demzufolge ließ sich auch ein Zusammenhang zwischen niedriger Bildqualität und vermehrter Korrekturzeit zeigen.

		Sehr gute Qualität N = 87	Gute Qualität N = 229	Mäßige Qualität N = 50	P-Wert
Nierenvolumen	Absolute Differenz	5.2 [3.0, 11.0]	10.6 [4.6, 20.3]	13.1 [6.0, 27.1]	<0.001
	Prozent Korrektur	1.6 [1.0, 3.3]	3.7 [1.5, 7.9]	4.7 [2.5, 11.2]	<0.001
Sinusvolumen	Absolute Differenz	5.2 [2.5, 8.7]	6.3 [3.2, 10.9]	6.7 [3.0, 12.6]	0.107
	Prozent Korrektur	14.1 [6.9, 24.3]	23.2 [10.9, 46.2]	33.8 [14.0, 73.2]	<0.001
Sinus Renalis-Fett	Absolute Differenz	2.0 [1.0, 4.7]	3.8 [1.4, 6.9]	4.4 [1.8, 8.0]	0.004
	Prozent Korrektur	2.8 [1.5, 6.2]	5.3 [2.0, 10.5]	7.3 [2.9, 12.4]	<0.001

Tabelle 6: Einfluss der Datenqualität auf den manuellen Korrekturbedarf. Es wurde ein Zusammenhang zwischen dem Korrekturbedarf und der Bildqualität evaluiert und in dieser Tabelle als Median [1.Quartil, 3.Quartil] dargestellt Es zeigte sich, dass geringere Bildqualität mit signifikant mehr prozentualer Korrektur in allen Parametern zusammenhing.

### 3.4 Statistische Auswertung der epidemiologischen Daten

Die Verteilung der korrigierten, nicht adjustierten MRT-Parameter (Nierenvolumen in ml, Sinusvolumen in ml, Quotient Sinusvolumen/Nierenvolumen, prozentuales SRF in Prozent, SRF in ml), epikardiales und perikardiales Fett in ml, VAT in l sowie PDFF in Prozent werden in Tabelle 7 und Abbildung 14 dargestellt. Sie zeigten einen graduellen, statistisch signifikanten Anstieg von Kontrollen über Prädiabetes zu Diabetes in allen erhobenen Variablen sowie den Kovariablen des epi- und perikardialen Fettes, des viszeralen Fettes sowie des Leberfettes. Beispielhaft hatten Personen der Kontrollgruppe ein mittleres Nierenvolumen von  $280.3 \pm 64.7$  ml im Vergleich zu  $303.7 \pm 67.4$  der Prädiabetiker und  $320.6 \pm 77.7$  der Diabetiker. Der größte Unterschied wurde zwischen normoglykämischen Personen und Personen mit Prädiabetes festgestellt ( $p < 0,001$ ). Das SRF zeigte sehr ähnliche Veränderungen.

	<b>Alle Teilnehmer N = 366</b>	<b>Kontrolle N = 230</b>	<b>P. mit Prädiabetes N = 87</b>	<b>P. mit Diabetes N = 49</b>	<b>P-Wert</b>
Nierenvolumen, ml	$291.3 \pm 68.7$	$280.3 \pm 64.7$	$303.7 \pm 67.4$	$320.6 \pm 77.7$	<0.001
Sinusvolumen, ml	$40.0 \pm 18.0$	$34.6 \pm 16.0$	$47.6 \pm 16.2$	$52.0 \pm 19.4$	<0.001
Quotient Sinusvolumen/Nierenvolumen	$13.8 \pm 5.7$	$12.4 \pm 5.2$	$16.0 \pm 5.4$	$16.5 \pm 6.3$	<0.001
Sinus Renalis-Fett, %	$63.4 \pm 10.4$	$61.7 \pm 11.0$	$66.7 \pm 7.8$	$65.7 \pm 9.7$	<0.001
Sinus Renalis-Fett, ml	$26.2 \pm 13.6$	$22.2 \pm 12.4$	$32.0 \pm 12.0$	$34.5 \pm 14.1$	<0.001
Epikardiales und perikardiales Fett, ml	$124.3 \pm 72.0$	$102.3 \pm 65.9$	$155.5 \pm 60.9$	$172.8 \pm 74.8$	<0.001
Viszerales Fett (VAT), l	$4.5 \pm 2.7$	$3.5 \pm 2.3$	$5.8 \pm 2.3$	$6.8 \pm 2.4$	<0.001
Leberfett (PDFF), %	$8.6 \pm 7.7$	$5.6 \pm 5.1$	$12.3 \pm 7.8$	$16.1 \pm 9.3$	<0.001

Tabelle 7: Verteilung der korrigierten, nichtadjustierten MRT-Parameter. Für die jeweiligen glykämischen Gruppen (Kontrolle, Prädiabetes, Diabetes) wurden mit einem T-Test oder einer Varianzanalyse (one-way-ANOVA) für kontinuierliche Variablen und einem  $\chi^2$ -Test für kategoriale Variablen ausgewertet und entsprechende P-Werte angegeben. Die MRT-Parameter Nierenvolumen, Sinusvolumen, Quotient Sinusvolumen/Nierenvolumen, prozentuales Sinus Renalis-Fett, Sinus Renalis-Fett, Epikardiales und perikardiales Fett, VAT und PDFF wurden anhand der glykämischen Gruppen statistisch evaluiert. Es zeigte sich in allen Variablen und Kovariablen ein signifikanter Anstieg der Werte von Kontrollen über Prädiabetes zu Diabetes.

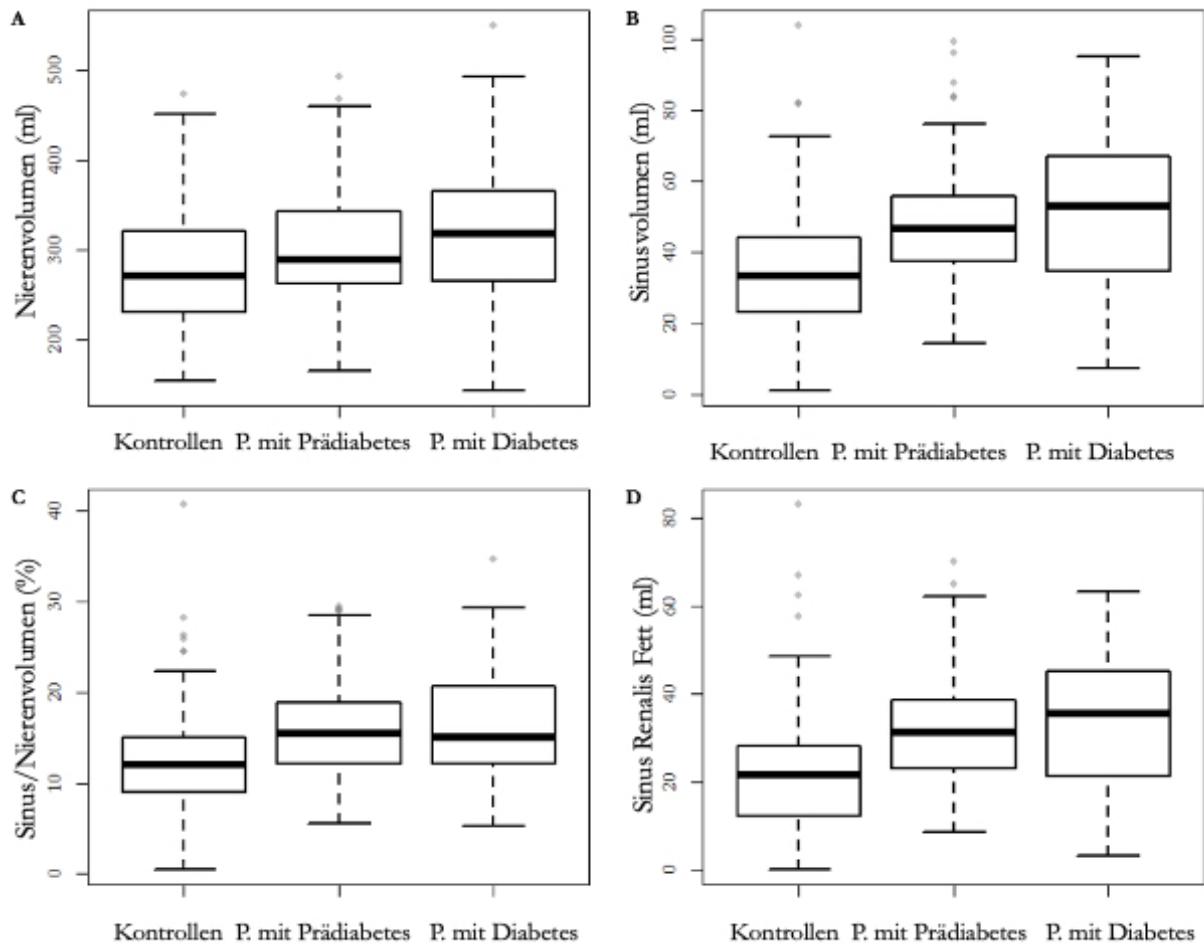


Abbildung 14: Verteilung der korrigierten, nicht adjustierten Werte der MRT Parameter. Es zeigte sich vor allem ein Anstieg der Volumina zwischen Kontrollen und Personen mit Prädiabetes, insbesondere beim Sinus Renalis-Fett. A: Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Nierenvolumens in ml von Kontrollen über Prädiabetes zu Diabetes B: Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Sinusvolumens in ml von Kontrollen über Prädiabetes zu Diabetes C: Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Quotienten Sinusvolumen/Nierenvolumen von Kontrollen über Prädiabetes zu Diabetes D: Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Sinus Renalis-Fetts von Kontrollen über Prädiabetes zu Diabetes.

In Tabelle 8 wurden die Ergebnisse der Adjustierung für Alter, Geschlecht und glykämischen Status dargestellt. Es konnte im linearen Regressionsmodell eine signifikante Korrelation von Prädiabetes und Diabetes mit erhöhtem Nierenvolumen ( $p = 0.007$ ,  $p < 0.001$ ), Sinusvolumen ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ) und SRF ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ) gezeigt werden. Prädiabetes korrelierte signifikant mit erhöhtem Sinusvolumen ( $\beta = 10.08$ , 95%-KI: [6.5, 13.7]). Prädiabetes korrelierte ebenfalls signifikant mit einem höheren SRF ( $\beta = 7.13$ , 95%-KI: [4.5, 9.8];  $p < 0.001$ ). Weiterhin korrelierte Diabetes signifikant mit einem erhöhten Sinusvolumen ( $\beta = 11.86$ , 95%-KI: [7.2, 16.5];  $p < 0.01$ ) und einem erhöhten SRF ( $\beta = 7.34$ , 95%-KI: [4.0, 10.7];  $p < 0.001$ ). Alter korrelierte signifikant mit einem niedrigeren Nierenvolumen ( $\beta = -1.35$ , 95%-KI: [-2.0, 0.7];  $p < 0.01$ ). Durch das Regressionsmodell wurden 39.9% der Variabilität im Nierenvolumen und 36.5% des Sinusvolumens sowie 41.1% des SRF erklärt.

	Nierenvolumen (ml)			Sinusvolumen (ml)			Sinus Renalis-Fett (ml)		
	$\beta$	95%-KI	P-Wert	$\beta$	95%-KI	P-Wert	$\beta$	95%-KI	P-Wert
Alter, Jahre	-1.35	[-2.0, -0.7]	<0.001	0.25	[0.1, 0.4]	0.003	0.27	[0.1, 0.4]	<0.001
Geschlecht weiblich	-79.04	[-90.3, -67.8]	<0.001	-16.58	[-19.6, -13.6]	<0.001	-13.95	[-16.1, -11.8]	<0.001
P. mit Prädiabetes	18.65	[5.2, 32.1]	0.007	10.08	[6.5, 13.7]	<0.001	7.13	[4.5, 9.8]	<0.001
P. mit Diabetes	31.90	[14.6, 49.2]	<0.001	11.86	[7.2, 16.5]	<0.001	7.34	[4.0, 10.7]	<0.001
	$R^2_{\text{adj}} = 0.39915$			$R^2_{\text{adj}} = 0.36517$			$R^2_{\text{adj}} = 0.41438$		

Tabelle 8: Regressionsmodell mit Adjustierung für Alter, Geschlecht und glykämischen Status. Zur Bestimmung der Korrelation zwischen MRT-Parametern und glykämischem Status wurde ein lineares Regressionsmodell berechnet, das für zusätzliche Variablen (Alter, Geschlecht) adjustiert wurde, die als potentielle Störfaktoren (Confounder) der Korrelation agieren könnten. In diesem linearen Regressionsmodell konnte eine signifikante Korrelation von Prädiabetes und Diabetes mit einem erhöhten Nierenvolumen und Sinusvolumen gezeigt werden. Prädiabetes korrelierte signifikant mit erhöhtem Sinusvolumen und höherem Sinus Renalis-Fett. Durch das Regressionsmodell wurden 39.9% der Variabilität im Nierenvolumen und 36.5% des Sinusvolumens sowie 41.1% des Sinus Renalis-Fetts erklärt.



Weitere Adjustierung des Modells für die Variablen VAT, HDL, LDL, UACR, Leberfett, GFR und arterielle Hypertonie sind in Tabelle 9 dargestellt. Die Korrelation zwischen glykämischem Status und erhöhtem Nierenvolumen nahm ab und war nur für Prädiabetes und Sinusvolumen signifikant ( $\beta = 4,0$  95%-KI [0,4, 7,6];  $p < 0,05$ ). Arterielle Hypertonie korrelierte signifikant mit einem erhöhten Sinusvolumen ( $\beta = 3,7$ , 95%-KI: [0,4, 7,0;  $p < 0,05$ ]) und SRF-Volumen ( $\beta = 3,0$ , 95%-KI: [0,7, 5,3];  $p < 0,05$ ). Eine höhere GFR korrelierte signifikant mit allen Nierenvolumina, ebenso wie das UACR mit einem erhöhten Sinusvolumen ( $\beta = 1,5$ , 95%-KI: [0,1, 2,9];  $p < 0,05$ ).

	Nierenvolumen (ml)			Sinusvolumen (ml)			Sinus Renalis-Fett (ml)		
	$\beta$	95%-KI	P-Value	$\beta$	95%-KI	P-Value	$\beta$	95%-KI	P-Value
Alter, Jahre	0.7	[-6.3, 7.7]	0.844	2.5	[0.7, 4.4]	0.006	2.3	[1.0, 3.6]	0.000
VAT	10.1	[1.6, 18.7]	0.020	7.6	[5.4, 9.8]	0.000	6	[4.5, 7.6]	0.000
HDL	-10.5	[-16.8, -4.2]	0.001	0.2	[-1.4, 1.9]	0.785	-0	[-1.2, 1.1]	0.959
LDL	-7.6	[-13.0, -2.2]	0.006	-1.4	[-2.8, 0.0]	0.055	-0.5	[-1.5, 0.5]	0.347
UACR	1.9	[-3.5, 7.3]	0.492	1.5	[0.1, 2.9]	0.034	0.3	[-0.7, 1.3]	0.538
Leberfett	0.3	[-7.1, 7.6]	0.946	1.6	[-0.3, 3.5]	0.095	1.6	[0.3, 2.9]	0.018
GFR	23.1	[16.4, 29.7]	0.000	3	[1.2, 4.7]	0.001	2.1	[0.9, 3.3]	0.001
Geschlecht, weiblich	-57.6	[-70.6, -44.6]	0.000	-8.8	[-12.2, -5.5]	0.000	-7.3	[-9.7, -5.0]	0.000
Arterielle Hypertonie, ja	10.2	[-2.5, 22.9]	0.115	3.7	[0.4, 7.0]	0.026	3	[0.7, 5.3]	0.011
P. mit Prädiabetes	11.2	[-2.7, 25.1]	0.113	4	[0.4, 7.6]	0.030	1.7	[-0.8, 4.2]	0.177
P. mit Diabetes	7.9	[-11.0, 26.7]	0.413	-0	[-4.9, 4.8]	0.992	-1.6	[-5.0, 1.8]	0.357
	$R^2(\text{adj}) = 0.498$			$R^2(\text{adj}) = 0.52002$			$R^2(\text{adj}) = 0.58631$		

Tabelle 9: Regressionsmodell mit Adjustierung für Alter, VAT, HDL, LDL, UACR, Leberfett, GFR, Geschlecht, arterielle Hypertonie und den glykämischen Status. Zur Bestimmung der Korrelation zwischen MRT-Parametern und glykämischem Status wurde ein lineares Regressionsmodell berechnet, das für zusätzliche Variablen (VAT, HDL, LDL, UACR, Leberfett, GFR, Geschlecht, arterielle Hypertonie) adjustiert wurde, die als potentielle Störfaktoren (Confounder) der Korrelation agieren könnten. Eine höhere GFR korrelierte signifikant mit höherem Nierenvolumen. Arterielle Hypertonie korrelierte sowohl mit erhöhtem Sinusvolumen als auch mit höherem SRF. Die Korrelation von glykämischem Status zum Nierenvolumen wurde durch diese Adjustierung abgeschwächt und war nur noch signifikant zwischen Personen mit Prädiabetes und dem Sinusvolumen.

Weiterhin wurde ein Regressionsmodell mit Adjustierung für Alter, Geschlecht und VAT durchgeführt, dessen Ergebnisse in Tabelle 10 aufgeführt sind. Es konnte eine hohe Korrelation zwischen zunehmendem Viszeralfett und einer Zunahme der gemessenen Nierenparameter dargestellt werden. Insbesondere korrelierte höheres VAT mit einer Zunahme des Sinus Renalis-Fetts ( $\beta = 2.75$ , 95%-KI: [2.3, 3.2];  $p < 0.01$ ). Das Regressionsmodell, das nur für Alter, Geschlecht und VAT adjustiert ist, erklärt bereits 55.6% der Variabilität des SRF. Außerdem ist der Schätzer  $\beta$  relativ robust gegenüber weiteren Adjustierungen (vergleiche 2.75 aus diesem Modell mit 2.18 aus dem volladjustierten Modell oben).

	Nierenvolumen (ml)			Sinusvolumen (ml)			Sinus Renalis-Fett (ml)		
	$\beta$	95%-KI	P-Wert	$\beta$	95%-KI	P-Wert	$\beta$	95%-KI	P-Wert
Alter, Jahre	-1.53	[-2.2, -0.9]	<0.001	0.13	[-0.0, 0.3]	0.096	0.15	[0.0, 0.3]	0.006
VAT	6.06	[3.6, 8.6]	<0.001	3.57	[2.9, 4.2]	<0.001	2.75	[2.3, 3.2]	<0.001
Geschlecht weiblich	-66.35	[-79.4, -53.3]	<0.001	-8.3	[-11.5, -5.1]	<0.001	-7.43	[-9.7, -5.2]	<0.001
	$R^2_{\text{adj}} = 0.41463$			$R^2_{\text{adj}} = 0.48$			$R^2_{\text{adj}} = 0.55612$		

Tabelle 10: Regressionsmodell mit Adjustierung für Alter, Geschlecht und VAT. Zur Bestimmung der Korrelation zwischen MRT-Parametern und glykämischem Status wurde ein lineares Regressionsmodell berechnet, das für zusätzliche Variablen (Alter, Geschlecht, VAT) adjustiert wurde, die als potentielle Störfaktoren (Confounder) der Korrelation agieren könnten. Die Größe und Variabilität der Korrelation wurde durch den Schätzer  $\beta$  und dessen 95%-Konfidenzintervall angegeben. Das Signifikanzniveau  $\alpha$  wurde auf 0.05 festgesetzt; P-Werte  $< 0.05$  bezeichnen daher statistische Signifikanz. Es konnte nach dieser Adjustierung eine signifikante Korrelation zwischen Viszeralfett und den gemessenen Parametern der Niere dargestellt werden. Insbesondere eine Zunahme des VAT korrelierte stark mit einem höheren Sinus Renalis-Fett. Das Regressionsmodell, das nur für Alter, Geschlecht und VAT adjustiert ist, erklärt 55.6% der Variabilität des Sinus Renalis-Fetts.

Um die Korrelation von VAT mit den Nierenparametern besser beurteilen zu können, wurden die Korrelationskoeffizienten nach Pearson mit entsprechendem 95%-KI berechnet, stratifiziert nach glykämischem Status und sind in Tabelle 11 und Abbildung 15 aufgeführt. Es zeigte sich, dass in der Kontrollgruppe sowie der Diabetesgruppe eine starke positive Korrelation der Nierenparameter mit dem VAT, insbesondere für das Sinusvolumen (Kontrolle:  $r = 0.67$  KI: [0.59, 0.73] Diabetes:  $r = 0.66$  KI: [0.47, 0.80]) und das SRF (Kontrolle:  $r = 0.73$  KI: [0.66, 0.78] Diabetes  $r = 0.69$  KI: [0.51, 0.82]) bestand. In der Prädiabetesgruppe bestand ebenfalls eine positive, jedoch deutlich schwächere Korrelation für die Nierenparameter mit dem VAT.

	<b>Nierenvolumen, [ml]</b>	<b>Sinusvolumen, [ml]</b>	<b>Sinus Renalis-Fett, [ml]</b>
Kontrolle	0.42 [0.30, 0.52]	0.67 [0.59, 0.73]	0.73 [0.66, 0.78]
P. mit Prädiabetes	0.28 [0.07, 0.46]	0.35 [0.15, 0.52]	0.40 [0.21, 0.57]
P. mit Diabetes	0.43 [0.17, 0.63]	0.66 [0.47, 0.80]	0.69 [0.51, 0.82]

Tabelle 11: Korrelationskoeffizienten nach Pearson mit entsprechendem 95%-KI stratifiziert nach glykämischem Status. Es zeigte sich, dass in der Kontrollgruppe sowie der Diabetesgruppe eine starke positive Korrelation der Nierenparameter mit dem VAT, insbesondere für das Sinusvolumen und das Sinus Renalis-Fett bestand. In der Prädiabetesgruppe bestand ebenfalls eine positive, jedoch deutlich schwächere Korrelation für die Nierenparameter mit dem VAT.

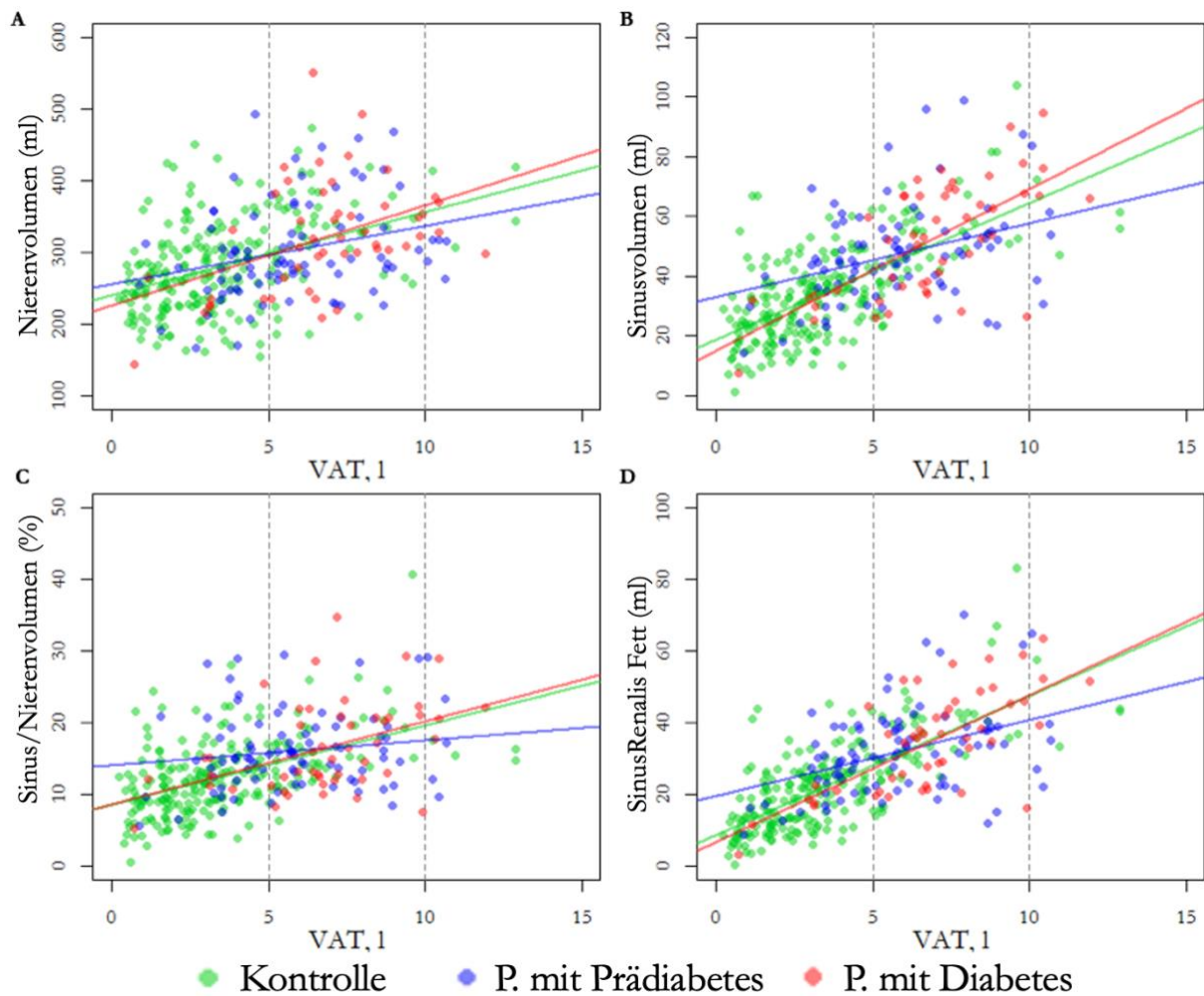


Abbildung 15: Streudiagramme der Korrelation des VAT mit den erhobenen Nierenparametern, stratifiziert nach glykämischem Status. Insbesondere bei gesunden Kontrollen und Personen mit Diabetes bestand eine signifikante, positive Korrelation zwischen VAT und dem Sinus Renalis-Fett. A: Es zeigte sich eine positive Korrelation des Nierenvolumens mit dem VAT. B: Es zeigte sich eine starke, positive Korrelation des Nierenvolumens mit dem VAT. C: Es zeigte sich eine positive Korrelation des Quotienten Sinus/Nierenvolumen mit dem VAT. D: Es zeigte sich eine starke, positive Korrelation des Sinus Renalis-Fetts mit dem VAT.

## 4. Diskussion

### 4.1 Diskussion des semi-automatischen Nierensegmentierungsalgorithmus

Als erster grundlegender Teil dieser Arbeit steht die Funktionsweise des SANSA, welche in Hinblick auf seine mögliche standardisierte Anwendung in der Zukunft evaluiert wurde.

Unsere Daten basierten im Wesentlichen auf einer semi-automatischen Segmentierung und Voxel-basierten Volumetrie von T1w-Dixon-Bildern. Wir haben gezielt einen semi-automatisierten Ansatz gewählt, da die rein manuelle Segmentierung der Bauchorgane komplex und langwierig ist. Weiterhin geht sie mit einer zu starken inter- und intraindividuellen Variabilität einher [78]. Die semi-automatische Segmentierung und Volumetrie der gesamten Nieren auf der Basis von Voxel-Summation kann eine zuverlässige Methode zur Beurteilung diskreter Veränderungen des Organvolumens darstellen [75]. Diese werden bei rein manuellen Ansätzen, wie sie in früheren Studien durchgeführt wurden, leichter übersehen [79, 80]. Der in dieser Arbeit verwendete Algorithmus basiert auf Schwellenwertverfahren und geometrischen Ansätzen zur Abgrenzung der verschiedenen Nierenkompartimente und ihrer Gewebearten. Er beinhaltet keine neuronalen Netzwerke oder automatisierten Lernansätze, so dass eine manuelle Korrektur nach wie vor erforderlich war. Das gesamte Nierenvolumen wies dennoch lediglich eine geringe Variabilität zwischen den Messungen der Reader auf. Die relative Variabilität für des SRF war zwar etwas größer, jedoch immer noch erheblich geringer als die Differenz zwischen gesunden und prädiabetischen Personen. Der ICC zeigte für das Nierenvolumen, das Sinusvolumen und das SRF hervorragende Übereinstimmungen zwischen den Readern. Dennoch wäre perspektivisch eine weitere Verbesserung der Variabilität zwischen verschiedenen Nutzern des SANSA sinnvoll.

In den vergangenen Jahren wurde eine Reihe von Studien zur volumetrischen Segmentierung der Nieren publiziert [49, 51, 68, 81]. Ein direkter Vergleich der Ergebnisse ist jedoch kaum möglich, da einige Autoren die Volumenfehlerwerte nicht angeben [50] und die Studienkonzepte zu unterschiedlich sind. Das in unserer Arbeit semi-automatisch berechnete durchschnittliche Gesamtnierenvolumen von  $291.3 \pm 68.7 \text{ cm}^3$  für beide Nieren liegt unter dem in der Literatur angegebenen Wertebereich. Durch CT-Volumetrie wurde für die linke Niere ein durchschnittliches Volumen von  $183.3 \pm 43.4 \text{ cm}^3$ , für die rechte Niere  $177.4 \pm 45.9 \text{ cm}^3$  in der Literatur beschrieben [82]. Durch MRT-Volumetrie wurde in der Literatur ein einzelnes Nierenvolumen von  $202 \pm 36 \text{ ml}$  für Männer und  $154 \pm 33 \text{ ml}$  für Frauen errechnet [83]. Allgemein entstehen Ungenauigkeiten der Volumenberechnung hauptsächlich an den Grenzschichten der Nieren [50]. Partielle Volumeneffekte aufgrund begrenzter Scheibendicke und Überlappung mit anderen Organen führen zu einer fehlerhaften Berechnung des Volumens [84, 85]. Dies könnte unter anderem unsere

Abweichung von den Ergebnissen anderer Studien erklären. Weiterhin verwendeten andere Studien zur MRT-Volumetrie der Nieren Gadolinium als Kontrastmittel [83]. Die Gadolinium-verstärkte MRT-Bildgebung bietet im Vergleich zur nativen MRT-Bildgebung eine bessere Abgrenzung der Nierenstrukturen und -grenzen, wodurch wiederum die Segmentierung der Nieren erleichtert bzw. beschleunigt wird [61-63, 86]. In unserer Arbeit wurden die Begrenzungen der Außenränder bei der Segmentierung der Nieren stets äußerst penibel gezogen, was zum Ausschluss unscharfer Randkonturen bei der Berechnung des Gesamtvolumens führte. Durch einen erhöhten Kontrast unter Verwendung von Gadolinium würden die Außenränder besser konturiert werden. Wir gehen davon aus, dass die Begrenzungen der Nieren unter Einbeziehung der Randkonturen somit weiter außen gezogen werden könnten. Dies hätte ein größeres Nierengesamtvolumen zur Folge. Ein weiterer Grund für das in unserer Arbeit im Verhältnis geringer berechnete Nierenvolumen könnte daher die Durchführung der Untersuchung ohne die Verwendung von Kontrastmittel sein.

Bis jetzt gibt es kaum publizierte Arbeiten, welche die Genauigkeit der MRT-Volumetrie mit und ohne Verwendung von Kontrastmittel vergleichen. Eine Studie zur Herz-Volumetrie ergab einen signifikanten Unterschied bei der semi-automatischen Volumetrie des linken Ventrikels unter Verwendung von Kontrastmittel im Vergleich zur semi-automatischen Volumetrie ohne Kontrastmittel [87]. Eine Studie zur Nierenvolumetrie bei Personen mit autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD) konnte zeigen, dass das Nierenvolumen der nativen Aufnahmen signifikant niedriger berechnet wurde als das Volumen der Kontrastmittel-verstärkten Aufnahmen. Die Autoren dieser Studie postulieren, dass dem ein sogenannter "Blooming-Effekt" (einer verstärkten Signalintensität des Nierenparenchyms aufgrund der Gadolinium-induzierten T1-Verkürzung) zugrunde liegt. Da das perinephritische Fett normalerweise heller als das native Nierenparenchym, aber dunkler als das Kontrastmittel-verstärkte Nierenparenchym ist, wäre es denkbar, dass einige Voxel der Nierengrenzen auf nativen Aufnahmen als Hintergrundgewebe angesehen werden, aufgrund ihrer relativen Helligkeit jedoch in Kontrastmittel-verstärkten Aufnahmen als Nierenparenchym wahrgenommen werden [86]. Infolgedessen enthalten die Messungen des Nierenvolumens nach Verwendung von Gadolinium mehr Grenzvoxel und führen je nach Schichtdicke zu einem höheren Gesamtvolumen. Dies wäre eine logische Erklärung für die Abweichung unserer Werte des Nierengesamtvolumens und deckt sich somit mit unseren Annahmen bezüglich des Unterschieds zwischen nativen und Kontrastmittel-verstärkter Aufnahmen der Nieren. Um eine abschließende Aussage diesbezüglich treffen zu können, braucht es jedoch noch weitere Studien, die sich mit einem solchen direkten Vergleich befassen und die physikalischen Hintergründe genauer erforschen. Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass für eine exakte Berechnung des Gesamtnierenvolumens die oben beschriebenen Fehlerquellen des

SANSA behoben, und der Algorithmus vor allem in Bezug auf die Verwendung nativer Aufnahmen genauer adjustiert werden sollte. Eine definitive Aussage über Normwerte des Nierengesamtvolumens kann allerdings erst nach Publikation weiterer Studien getroffen werden. Bis jetzt gibt es für die verschiedenen Bildgebungsmodalitäten nur einzelne Arbeiten zur Nierenvolumetrie. Zudem existiert kein Goldstandard zur Messung des Nierenvolumens in vivo [81]. Die MRT-Bildgebung sollte dabei, wie in unserer Arbeit, aufgrund der hervorragenden Differenzierung verschiedenster anatomischer Strukturen und Gewebearten, ohne die Verwendung von schädlicher Strahlung und ohne die obligatorische Verabreichung von Kontrastmittel, bevorzugt werden [12].

Weiterhin ist die semi-automatische Funktionsweise unseres Algorithmus zu bewerten. In der Literatur wurde bereits ein vollautomatischer Nierensegmentierungsalgorithmus für nicht kontrastverstärkte 3D-MRT-Bilder publiziert, welche mit einer T1-w-VIBE-Sequenz (volume-interpolated breath-hold examination) aufgenommen wurden. Die Ergebnisse zeigten eine ähnliche Genauigkeit der Inter- und Intrareader-Variabilität wie der in dieser Arbeit verwendete Algorithmus [50, 88]. Im Gegensatz zu dem vollautomatischem Nierensegmentierungsalgorithmus segmentiert der SANSA auch das Nierenmark und das Nierenbecken, was mehr Information über die physiologischen und pathophysiologischen Vorgänge der Nieren zulässt. Dem folgend sollte auch in zukünftigen Studien diese Differenzierung durch die Algorithmen gegeben sein.

Neben den oben genannten Aspekten hat auch die Schichtorientierung einen entscheidenden Einfluss auf die Nierensegmentierung in MRT und CT [50]. Eine axiale Schichtorientierung führt zu nur geringen Partialvolumeneffekten in den Nieren [85]. Dadurch muss eine höhere Anzahl von Schichten erfasst werden, um die gesamte Niere bei der angegebenen Schichtdicke abzudecken. Dies führt zu einer verlängerten Erfassungszeit, die möglicherweise die Atemhaltekapazität der untersuchten Personen übersteigt. Dadurch wäre die Qualität der in unserer Arbeit erhobenen Daten signifikant vermindert. In der Literatur zeigt sich, dass unter Verwendung koronarer oder sagittaler Schichtorientierung die geringsten Atemartefakte auftraten [89]. Für die sagittale Schichtorientierung sind jedoch aufgrund der anatomischen Form der Nieren eine verhältnismäßig hohe Anzahl von Schichten erforderlich, um beide Nieren abzudecken. Weiterhin kommen Partialvolumeneffekte dadurch stärker zum Tragen. Daher wurde eine koronare Ausrichtung der Schichten sowohl hinsichtlich der Messzeit, als auch der bewegungsbedingten Artefakte als die beste Wahl für unsere Arbeit angesehen [50].

Einen weiteren Aspekt der Nierenvolumetrie stellt die Differenzierung der verschiedenen Nierenkompartimente dar. Leider kann der in dieser Arbeit verwendete Algorithmus Kortex und Medulla nicht ausreichend voneinander trennen [50]. Einige Studien mit dynamischen, kontrastmittelverstärkten Ansätzen haben etwas bessere Ergebnisse gezeigt in Hinblick auf die Trennung der verschiedenen Nierenkompartimente als unser Algorithmus [68]. Diesbezüglich ist jedoch zu beachten, dass der SANSA ohne die Verabreichung von Kontrastmittel funktioniert. Dies beinhaltet wie oben beschrieben Vorteile insbesondere in der Diagnostik von Nierenerkrankungen. Da unser primärer Fokus auf der Beurteilung des gesamten Nierenvolumens und des SRF lag, haben wir die kortiko-medulläre Differenzierung und Segmentierung nicht weiter verfolgt. Für eine zukünftige, standardisierte Anwendung des SANSA sollte dies jedoch in Betracht gezogen werden. Daraus könnten weitere Aussagen über morphologische Veränderungen der Nieren und die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen getroffen werden.



## 4.2 Diskussion der epidemiologischen Daten

Die epidemiologischen Ergebnisse dieser Arbeit müssen im Kontext der bereits publizierten Literatur bewertet werden. Bisherige Studien konnten zeigen, dass vor allem Nierenvolumen und SRF potentielle Marker für Risikofaktoren der CVD einschließlich Diabetes und VAT sind [2, 6, 8, 90-95]. Daher haben wir uns besonders darauf konzentriert, einen Zusammenhang zwischen dem Nierenvolumen, dem SRF sowie deren pathophysiologische Verbindung zum glykämischen Status und dem VAT zu untersuchen.

Die Bewertung der Nierengröße im Kontext der CKD und kardiovaskulärer Risikoprofile ist seit mehreren Jahren Ziel wissenschaftlicher Untersuchungen. Die bisherigen Studienergebnisse zeigen teilweise widersprüchliche Ergebnisse, die eine eindeutige Schlussfolgerung noch nicht zulassen [96-100]. In Hinblick auf die diabetische Nephropathie zeigen präklinische Studien ähnlich wie unsere Arbeit einen Anstieg des Nierenvolumens bereits vor Erreichen hyperfiltrativer Stadien [101-103], obwohl dies in einer kleinen Fallstudie nicht nachgewiesen werden konnte [104]. Die Fallzahl von 26 Personen dieser Arbeit muss jedoch als zu gering gewertet werden, um aus ihren Ergebnissen eine definitive Aussage treffen zu können. Ähnlich wie in unserer Studie hat die Framingham-Herzstudie bei Diabetikern mit normaler GFR ein zunehmendes Gesamtnierenvolumen gezeigt, während ein verringertes Nierenvolumen mit arterieller Hypertonie und verminderter GFR assoziiert war [75]. Bei renovaskulären Erkrankungen wurde wiederholt eine negative Korrelation des Nieren- und Nierenkortex-Volumens mit dem klinischen Verlauf nachgewiesen [98, 99], was auch in einer relativ kürzlich durchgeführten Studie bestätigt werden konnte [105]. In unserer Studienkohorte war die GFR nach dem Ausschluss von Personen mit Serum-Kreatinin-Werten von  $\geq 1,3$  mg/dl bei den Personen mit Prädiabetes und Diabetes jedoch nur geringfügig reduziert (auf durchschnittlich  $89.4 \pm 13.1$  ml/min), so dass das Ausmaß der Schädigung des Nierengewebes relativ gering war. Daher lässt sich aus dieser Studie über den Zusammenhang zwischen Veränderungen des Nierenvolumens und Nierenparenchym-Erkrankungen kein abschließendes Urteil bilden. Unser Studienkonzept würde jedoch aufgrund des Verzichts von Kontrastmittel die Untersuchung von Personen mit Nierenschädigung theoretisch ermöglichen.

Das SRF ist bei der wissenschaftlichen Untersuchung kardiovaskulärer Risikofaktoren beim metabolischen Syndrom von zunehmendem Interesse geworden [38]. Dies beruht auf seiner Rolle als lokal wirkendes perivaskuläres Fettgewebe mit weitreichendem Effekt auf die verschiedenen Funktionen der Niere. Als solches stellt das SRF eine wichtige multiorganische Verbindung zwischen Fettleibigkeit, Leberfunktion, Insulinresistenz sowie Makro- und Mikroangiopathie dar [106, 107]. Es wird angenommen, dass das SRF den Lymph- und Blutfluss der Niere beeinträchtigt,

was weitreichende Folgen für den menschlichen Körper hat und zur Vergrößerung des Nierenvolumens führt [8]. Eine kürzlich durchgeführte Studie hat gezeigt, dass das metabolisch gesunde SRF die Freisetzung von pro-inflammatorischen Faktoren reduziert. Wenn jedoch bei Personen mit Risikofaktoren des metabolischen Syndroms aus der Leber gewonnene Hepatokine, wie zum Beispiel Fetuin-A, auf das menschliche SRF wirken, wird der protektive Einfluss des SRF auf glomeruläre Zellen reduziert, was dann möglicherweise zusätzlich zu den oben beschriebenen Mechanismen Nierenfunktionsstörungen und -schädigungen zur Folge hat [108]. Frühere Studien haben bereits das Vorhandensein von interindividuell variierenden Fettmengen um die Gefäße des Nierenhilus beim Menschen gezeigt und ebenfalls aus diesen Ergebnissen geschlossen, dass dies möglicherweise die Nierenfunktion beeinflusst [6, 10].

Darüber hinaus haben andere Studien gezeigt, dass bei Diabetes- [109] und Adipositas-assoziiierter Nephropathie [110] nicht nur ein Anstieg des SRF, sondern auch der intrarenalen Lipide nachgewiesen werden konnte. Es gibt Hinweise darauf, dass diese ektopische Lipidakkumulation strukturelle und funktionelle Veränderungen von Mesangialzellen, Podozyten und proximalen Tubuluszellen verursacht und mit einer Nierenhypoxie assoziiert ist [111]. Die in unserer Arbeit benutzte Two-Point-Dixon-VIBE-Sequenz würde grundsätzlich eine solche intrarenale Lipidquantifizierung ermöglichen. Diese Ergebnisse sind jedoch nur aussagekräftig, wenn der Fettgehalt aufgrund reduzierter Rauscheffekte über zehn Prozent liegt. Genauere Multi-Echo-Dixon-VIBE-Sequenzen, wie in anderen Studien zur Untersuchung von intrarenalen Lipiden verwendet [109], wurden in der in dieser Arbeit untersuchten Studienkohorte ebenfalls erfasst. Diese waren jedoch auf die Leber zentriert, so dass die Nieren nur teilweise abgedeckt waren. Alternativ zu der oben genannten Methodik kann in Zukunft die Magnetresonanztomographie ein zuverlässiges Instrument zur Untersuchung intrarenaler Lipide sein [112].

Das Volumen des SRF ist weiterhin mit blutdrucksenkenden Medikamenten, arterieller Hypertonie und der Nierengröße assoziiert. Mit steigender Anzahl verordneter Antihypertensiva, sowie bei Personen mit arterieller Hypertonie Grad II nimmt das Volumen des SRF zu. Diese Korrelation war für Hypertonie Grad I nicht unabhängig assoziiert [8]. Weiterhin gilt das SRF als unabhängiger Risikoindikator für die Verkalkung der Koronararterien bei Menschen mittleren Alters. Mit zunehmendem Volumen des SRF steigt die Prävalenz an Gefäßverkalkung der Koronararterien [11]. Unsere Arbeit unterstützt diese Ergebnisse und zeigt, dass bereits Personen mit Prädiabetes einen erheblichen Anstieg des SRF im Nierenbereich aufweisen, während die GFR nahezu konstant bleibt. Das SRF scheint auch eine Rolle in der Pathogenese der durch Belastung hervorgerufenen Albuminurie zu spielen, unabhängig von Geschlecht, Alter, VAT und mittlerem arteriellen

Spitzendruck [106]. Das SRF kann daher auch bei diesem Krankheitsbild als ein früher bildgebender Biomarker verwendet werden, da erhöhte Mikroalbuminurie an der Entwicklung und Verschlimmerung von Nierenschädigungen beteiligt sein kann [43]. Da Gewebeveränderungen der Nieren eine starke Assoziation mit der Entwicklung und Prognose von CVD aufweisen [90-95], stellt belastungsabhängige Albuminurie einen Risikofaktor für nachfolgende CVD dar. Somit könnte das SRF auch eine Rolle in Hinblick auf Risikobewertung und Prävention von CVD spielen. In unserer Studie gab es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Anstieg des Albuminspiegels im Urin und dem Volumen des Sinus Renalis, jedoch nicht dem SRF, so dass wir diese These nicht bestätigen können. Ein Grund für diese Abweichung könnte die nach anderen Kriterien ausgewählte Studienpopulation dieser Arbeit sein. Um abschließende Aussagen zu dieser Verbindung treffen zu können, wären weitere Studien notwendig.

Disproportionale Fettverteilung ist nicht nur für die Entstehung von CVD und DM2 verantwortlich, sondern auch für das Fortschreiten von CKD [110, 113, 114]. In einer kürzlich veröffentlichten Querschnittsstudie wurde mittels CT die interindividuelle Ablagerung von Fettgewebe im Sinus Renalis untersucht, welche in dieser Arbeit mit Nierenschädigung assoziiert war [115]. Die Untersuchung einer großen Subkohorte in der Framingham-Studie unterstützt dieses Ergebnis, da in dieser Arbeit die Menge an SRF sowohl mit arterieller Hypertonie als auch mit CKD assoziiert war [40]. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass die Menge des SRF direkt mit der Freisetzung früher Nierenschädigungsmarker (sKIM-1 und FGF-21) korreliert. Dies legt nahe, dass das SRF eine wichtige Rolle bei der Nierenschädigung im Rahmen von Adipositas spielt [115, 116]. Jedoch können wir mit den Ergebnissen dieser Arbeit hierzu keine Aussage treffen, da die Nierenfunktion unsere Personen nach Anwendung der Ausschlusskriterien zu gut war.

Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen SRF und VAT konnte in einer Querschnittsstudie die asymmetrische Ablagerung von Fettgewebe im Sinus Renalis nachgewiesen werden. Unabhängig des Geschlechts sammelt sich eine signifikant höhere Menge an Fettgewebe im linken Sinus Renalis an. Auf beiden Seiten korrelierte die Zunahme des VAT mit einer vermehrten Ansammlung des SRF [115]. In unserer Arbeit zeigte sich, dass in der Kontrollgruppe sowie der Diabetesgruppe eine starke Korrelation einer Zunahme des VAT mit den erhobenen Nierenparametern bestand, insbesondere für das Sinusvolumen und das SRF. In der Prädiabetesgruppe bestand ebenfalls eine positive, jedoch deutlich schwächere Korrelation für die Nierenparameter mit einer Zunahme des VAT.

Neben der Bewertung des SRF als potentiellen Marker für Nierenerkrankungen haben wir auch die Beziehung der erhobenen Nierenparameter mit dem glykämischen Status evaluiert. In unserer Studie konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Zunahme der Störung des Glukosestoffwechsels (Prädiabetes, Diabetes) und der Zunahme des Nierenvolumens sowie des Sinusvolumens und des SRF gezeigt werden. Prädiabetes war dabei signifikant mit erhöhtem Sinusvolumen und höherem prozentualen SRF-Anteil assoziiert. Diese Korrelation war jedoch nicht signifikant, wenn sie für kardiovaskuläre Risikofaktoren (VAT, HDL, LDL, Albumin, Leberfett, GFR, Geschlecht, Hypertonie) korrigiert wurde. Interessanterweise gab es eine starke Korrelation zwischen der Zunahme des VAT und der Zunahme des Volumens der Nierenparameter. Dies kann die starke interindividuelle Variabilität des SRF zwischen den glykämischen Gruppen erklären. Diese Ergebnisse zeigen, dass sowohl das VAT als auch das SRF als perivaskuläre Fettgewebe in enger Beziehung zueinander stehen, ähnlich dem Perikard- und dem Leberfett. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch eine andere Studie, welche dieselbe Studiengruppe untersuchte [117]. Auch in dieser Arbeit nahm der Fettgehalt der Bauchspeicheldrüse mit steigender Glukoseintoleranz zu, jedoch wurde diese Korrelation durch das Alter, das Geschlecht und die Höhe des VAT beeinträchtigt, ähnlich der oben beschriebenen Korrelation unserer Arbeit.

## 4.3 Limitationen

Unserer Studie weist gewisse Limitationen auf, in Hinblick auf das Studienkonzept sowie den SANSa, welche im Folgenden erläutert werden.

Zunächst ist hervorzuheben, dass in der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studienkohorte auf die Leber zentrierte Multi-Echo-Dixon-VIBE-Sequenzen aufgenommen wurden. Dies führte unweigerlich dazu, dass die Nieren nicht bei allen Personen aufgrund der anatomischen Variabilität in einer ausreichenden Qualität dargestellt waren, was zum Ausschluss dieser Datensätze führte. Durch auf die Nieren zentrierte Sequenzen wären folglich eine höhere Anzahl an Datensätzen und genauere Ergebnisse möglich gewesen.

Wie oben bereits beschrieben, konnte eine tierexperimentelle Studie zeigen, dass bei diabetischer Nephropathie ein Anstieg der intrarenalen Lipide von bis zu 13 Prozent festgestellt werden konnte, was wiederum mit einer zunehmenden Nierenhypoxie korrelierte [118]. Die Ergebnisse der in unserer Arbeit verwendeten Two-Point-Dixon-VIBE-Sequenz würden prinzipiell eine solche intrarenale Lipidquantifizierung ermöglichen, jedoch sind die gewonnenen Daten aufgrund von Rauscheffekten nur dann aussagekräftig, wenn der Fettgehalt über zehn Prozent liegt. Eine derartige Auswertung war in unserer Arbeit daher nicht möglich.

Obwohl wir unsere statistische Auswertung hinsichtlich mehrerer Variablen adjustiert haben, die sich als potenzielle Störfaktoren auf die Beziehung zwischen SRF und glykämischem Status auswirken können, sind wir uns bewusst, dass diese Adjustierung stets unvollständig ist und der Einfluss dieser Störfaktoren niemals vollständig ausgeschlossen werden kann. Da alle Teilnehmer unserer Studie Kaukasier waren, kann der Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit nicht beurteilt werden. Auch Daten zum Hydratationsstatus der Teilnehmer waren in unserer Studie nicht verfügbar.

Unser Algorithmus erforderte immer noch eine mehrminütige manuelle Korrektur, so dass eine weitere Vereinfachung bzw. Beschleunigung der Auswertung wünschenswert wäre, um größere Kohortenstudien wie die German National Cohort [119] oder die UK Biobank [120] mit bis zu 100.000 Studienteilnehmern zeitsparend auswerten zu können.

Da die Scanzeit aufgrund der Breath-Hold-Phasen begrenzt ist, war in unserer Arbeit die minimale Voxelgröße methodenbedingt limitiert. Die Auswirkungen partieller Volumeneffekte, vor allem der ersten und letzten Schicht, bei der semi-automatische Segmentierung könnten mit einer höheren Auflösung reduziert werden. Durch eine kleinere Voxelgröße wäre folglich eine Verbesserung der volumetrischen Ergebnisse möglich.

In Hinblick auf den SANSA stellt die Differenzierung der Nieren von anderen Strukturen einen potentiellen Störfaktor dar, da diese in unserer Arbeit nicht absolut zufriedenstellend funktionierte. Lediglich bei einem Anteil der Datensätze von 16,7% wurde keine Struktur fehlerhaft durch den SANSA erfasst. Bei schlanken Personen war die Erfassung anderer Strukturen am stärksten, da die Fettablagerung zwischen den oben genannten Organen und den Nieren fast vollständig fehlt [50]. Dies lässt sich gut an der subjektiven Bildqualität ablesen, welche mit steigendem BMI signifikant anstieg. In Zukunft wäre daher eine verbesserte Trennung der anatomischen Strukturen von Vorteil.

In Hinblick auf die Weiterentwicklung der MRT-Scanner gilt, dass die für den SANSA verwendeten Sequenztypen und -parameter prinzipiell auch für Studien mit anderen MRT-Scannern angewendet werden können, welche mit höherer Feldstärke betrieben werden (insbesondere, wenn die verwendeten Empfängerspulen eine ähnliche Empfindlichkeit und ähnliche räumliche Eigenschaften aufweisen). Bei Veränderungen der Feldstärke des verwendeten MRT-Scanners sollten jedoch die Erfassungsparameter optimiert werden, um trotz verändertem Gewebekontrast eine suffiziente Nierensegmentierung zu ermöglichen [50].

## 5. Schlussfolgerung

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass eine genaue und reproduzierbare semi-automatische Segmentierung der Nieren und ihrer unterschiedlichen Kompartimente, mit Ausnahme des Cortex, aus nicht kontrastverstärkten Magnetresonanzbildern möglich ist. Die automatische Vorsegmentierung der Nieren funktioniert mit SANSA bereits zuverlässig, so dass der manuelle Korrekturbedarf in unserer Arbeit relativ gering war. Für den zukünftigen standardisierten Einsatz im Rahmen großer Kohortenstudien wäre eine weitere Verbesserung der Software in Hinblick auf den Zeitaufwand der manuellen Korrektur sowie die Trennfähigkeit anatomischer Strukturen wünschenswert.

Unsere Ergebnisse zeigen weiterhin, dass das Gesamtvolumen der Nierenkompartimente mit steigender Glukoseintoleranz signifikant zunahm. Insbesondere das Sinus Renalis-Fett zeigte bei Personen mit Prädiabetes einen erheblichen und signifikanten Anstieg gegenüber Gesunden, und überdies eine starke Korrelation mit dem VAT. Dies unterstreicht, dass das SRF ein perivaskuläres Fettgewebe ist, welches in der Entwicklung von Stoffwechselerkrankungen bereits frühzeitig signifikant zunimmt. Angesichts der in der Literatur beschriebenen pathophysiologischen Verbindung zwischen der Zunahme des Sinus Renalis-Fetts und der Entwicklung von chronischem Nierenversagen ist das SRF unserer Meinung nach ein aussagekräftiger Biomarker zur Risikobestimmung von CKD im Kontext von Stoffwechselerkrankungen.





## 6. Literaturverzeichnis

1. King, H., et al., *Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections*. Diabetes Care, 1998. **21**(9): p. 1414-1431.
2. Nathan, D.M., et al., *Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care*. Diabetes Care, 2007. **30**(3): p. 753-9.
3. Cowie, C.C., et al., *Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health And Nutrition Examination Survey 1999-2002*. Diabetes Care, 2006. **29**(6): p. 1263-8.
4. Alberti, K.G., et al., *Screening and diagnosis of prediabetes: where are we headed?* Diabetes, Obesity and Metabolism, 2007. **9 Suppl 1**: p. 12-6.
5. Danaei, G., et al., *Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment*. The Lancet, 2006. **368**(9548): p. 1651-1659.
6. Lee, J.J., et al., *Visceral and Intrahepatic Fat Are Associated with Cardiometabolic Risk Factors Above Other Ectopic Fat Depots: The Framingham Heart Study*. The American Journal of Medicine, 2018. **131**(6): p. 684-692.e12.
7. Siegel-Axel, D, et al., *Perivascular adipose tissue: An unique fat compartment relevant for the cardiometabolic syndrome*. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 2016. **17**(1): p. 51-60.
8. Chughtai, H.L., et al., *Renal sinus fat and poor blood pressure control in middle-aged and elderly individuals at risk for cardiovascular events*. Hypertension, 2010. **56**(5): p. 901-6.
9. Wagner, R., et al., *The protective effect of human renal sinus fat on glomerular cells is reversed by the hepatokine fetuin-A*. Scientific Reports, 2017. **7**(1): p. 2261.
10. Wagner, R., et al., *Exercise-induced albuminuria is associated with perivascular renal sinus fat in individuals at increased risk of type 2 diabetes*. Diabetologia, 2012. **55**(7): p. 2054-2058.

11. Murakami, Y., et al., *Renal sinus fat volume on computed tomography in middle-aged patients at risk for cardiovascular disease and its association with coronary artery calcification*. *Atherosclerosis*, 2016. **246**: p. 374-81.
12. Bamberg, F., et al., *Whole-body MR imaging in the German National Cohort: rationale, design, and technical background*. *Radiology*, 2015. **277**(1): p. 206-220.
13. Hueper, K., et al., *T2 relaxation time and apparent diffusion coefficient for noninvasive assessment of renal pathology after acute kidney injury in mice: comparison with histopathology*. *Investigative radiology*, 2013. **48**(12): p. 834-42.
14. Morrell, G.R., et al., *Science to practice: Renal hypoxia and fat deposition in diabetic neuropathy--new insights with functional renal MR imaging*. *Radiology*, 2013. **269**(3): p. 625-6.
15. Schünke, M., et al., *7. Harnsystem*, in *Prometheus LernAtlas - Innere Organe*, 2018, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
16. Schulte, E., et al., *Urogenitalsystem und Nebenniere*, in *Duale Reihe Anatomie*, 2017, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
17. Levey, A.S., et al., *Chronic kidney disease*. *The Lancet*, 2012. **379**(9811): p. 165-180.
18. Pschyrembel, W.B., et al., *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. 267 ed. 2013, De Gruyter, Berlin, p.1986.
19. H., B., *Raumforderungen der Niere im sonographischen Bild*. . 1 ed. 1994: Springer, Berlin, Heidelberg. p.256.
20. Zelicha, H., et al., *Changes of renal sinus fat and renal parenchymal fat during an 18-month randomized weight loss trial*. *Clinical Nutrition*, 2018. **37**(4): p. 1145-1153.
21. Ferner, H., et al., *Eingeweide*. Sobotta/Becher: Atlas der Anatomie des Menschen. Vol. 17. 1972, München-Berlin-Wien: Urban&Schwarzenberg, p.200.
22. Kerner, W., et al., *Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus*. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 2014. **122**(07): p. 384-386.

23. Petersmann, A., et al., *Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus*. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, 2018. **126**(07): p. 406-410.
24. Xu, G., et al., *Prevalence of diagnosed type 1 and type 2 diabetes among US adults in 2016 and 2017: population based study*. BMJ, 2018. **362**: p. k1497.
25. American Diabetes Association, (2) *Classification and diagnosis of diabetes*. Diabetes Care, 2015. **38 Suppl**: p. S8-S16.
26. Tamayo, T., et al., *The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany*. Dtsch Arztebl Int, 2016. **113**(11): p. 177-82.
27. Eades, C.E., et al., *Prevalence of gestational diabetes mellitus in Europe: A meta-analysis*. Diabetes Research and Clinical Practice, 2017. **129**: p. 173-181.
28. Huy, C., et al., *Prevalence, Trend and Determining Factors of Gestational Diabetes in Germany*. Geburtshilfe&Frauenheilkunde, 2012. **72**(4): p. 311-315.
29. World Health Organization, *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation*. 2006: p. p. 13–28.
30. Ford, E.S., et al., *Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence*. Journal of the American College of Cardiology, 2010. **55**(13): p. 1310-7.
31. Gregory, D.D., et al., *Impact of chronic kidney disease and anemia on hospitalization expense in patients with left ventricular dysfunction*. The American Journal of Cardiology, 2003. **92**(11): p. 1300-5.
32. Sarnak, M.J., et al., *Cardiovascular complications in chronic kidney disease*. American Journal of Kidney Diseases, 2003. **41**(5 Suppl): p. 11-7.
33. Sarnak, M.J., et al., *Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention*. Hypertension, 2003. **42**(5): p. 1050-65.

34. Drey, N., et al., *A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease*. American Journal of Kidney Diseases, 2003. **42**(4): p. 677-84.
35. Muntner, P., et al., *Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States*. Journal of the American Society of Nephrology, 2002. **13**(3): p. 745-53.
36. Shlipak, M.G., et al., *Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients*. Annals of internal medicine, 2002. **137**(7): p. 555-62.
37. Teng, J., et al., *Spectrum of renal disease in diabetes*. Nephrology, 2014. **19**(9): p. 528-536.
38. Siegel-Axel, D.I., et al., *Perivascular adipose tissue: An unique fat compartment relevant for the cardiometabolic syndrome*. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 2016. **17**(1): p. 51-60.
39. Caglar, V., et al., *Volumetric evaluation of fat in the renal sinus in normal subjects using stereological method on computed tomography images and its relationship with body composition*. Folia Morphologica (Warsz), 2014. **73**(3): p. 302-8.
40. Foster, M.C., et al., *Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study*. Hypertension, 2011. **58**(5): p. 784-90.
41. Dwyer, T.M., et al., *Renal sinus lipomatosis and body composition in hypertensive, obese rabbits*. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders, 1995. **19**(12): p. 869-74.
42. Ott, C., et al., *Pressures in static and dynamic states from capsules implanted in the kidney*. American Journal of Physiology-Legacy Content, 1971. **221**(2): p. 394-400.
43. Montani, J.P., et al., *Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases*. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders, 2004. **28 Suppl 4**: p. S58-65.
44. Chiasson, J.-L., et al., *Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial*. The Lancet, 2002. **359**(9323): p. 2072-2077.

45. Gerstein, H., et al., *Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial*. The Lancet, 2006. **368**(9541): p. 1096-105
46. Knowler, W.C., et al., *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. The New England Journal of Medicine, 2002. **346**(6): p. 393-403.
47. Lindstrom, J., et al., *The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity*. Diabetes Care, 2003. **26**(12): p. 3230.
48. Pan, X.-R., et al., *Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study*. Diabetes Care, 1997. **20**(4): p. 537-544.
49. Jones, R.A., et al., *Dynamic contrast-enhanced MR urography in the evaluation of pediatric hydronephrosis: Part 1, functional assessment*. American Journal of Roentgenology, 2005. **185**(6): p. 1598-607.
50. Will, S., et al., *Automated segmentation and volumetric analysis of renal cortex, medulla, and pelvis based on non-contrast-enhanced T1- and T2-weighted MR images*. Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine, 2014. **27**(5): p. 445-54.
51. Karstoft, K., et al., *Different strategies for MRI measurements of renal cortical volume*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2007. **26**(6): p. 1564-71.
52. Bakker, J., et al., *In vitro measurement of kidney size: comparison of ultrasonography and MRI*. Ultrasound in Medicine & Biology, 1998. **24**(5): p. 683-688.
53. Breau, R.H., et al., *A simple method to estimate renal volume from computed tomography*. Canadian Urological Association Journal, 2013. **7**(5-6): p. 189-92.
54. Mitsui, Y., et al., *The assessment of renal cortex and parenchymal volume using automated CT volumetry for predicting renal function after donor nephrectomy*. Clinical and Experimental Nephrology, 2018. **22**(2): p. 453-458.
55. Manssor, E., et al., *Radiation doses in chest, abdomen and pelvis CT procedures*. Radiation Protection Dosimetry, 2015. **165**(1-4): p. 194-198.

56. Chevaillier, B., et al. *Functional semi-automated segmentation of renal DCE-MRI sequences using a Growing Neural Gas algorithm*. in *2008 16th European Signal Processing Conference*. 2008. IEEE.
57. Grenier, N., et al., *Functional MRI of the kidney*. Abdominal Imaging, 2003. **28**(2): p. 164-75.
58. Li, S., et al., *Wavelet-based segmentation of renal compartments in DCE-MRI of human kidney: initial results in patients and healthy volunteers*. Computerized Medical Imaging and Graphics, 2012. **36**(2): p. 108-18.
59. Coulam, C.H., et al., *Measurement of renal volumes with contrast-enhanced MRI*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2002. **15**(2): p. 174-9.
60. De Bazelaire, C.M., et al., *MR imaging relaxation times of abdominal and pelvic tissues measured in vivo at 3.0 T: preliminary results*. Radiology, 2004. **230**(3): p. 652-659.
61. Di Leo, G., et al., *Measurement of renal volume using respiratory-gated MRI in subjects without known kidney disease: intraobserver, interobserver, and interstudy reproducibility*. European Journal of Radiology, 2011. **80**(3): p. e212-6.
62. Cohen, B.A., et al., *Intraobserver and interobserver variability of renal volume measurements in polycystic kidney disease using a semiautomated MR segmentation algorithm*. American Journal of Roentgenology, 2012. **199**(2): p. 387-93.
63. Kanki, A., et al., *Corticomedullary differentiation of the kidney: evaluation with noncontrast-enhanced steady-state free precession (SSFP) MRI with time-spatial labeling inversion pulse (time-SLIP)*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2013. **37**(5): p. 1178-81.
64. Michaely, H.J., et al., *CAIPIRINHA-Dixon-TWIST (CDT)-volume-interpolated breath-hold examination (VIBE): a new technique for fast time-resolved dynamic 3-dimensional imaging of the abdomen with high spatial resolution*. Investigative Radiology, 2013. **48**(8): p. 590-7.
65. He, L., et al., *A comparative study of deformable contour methods on medical image segmentation*. Image and Vision Computing, 2008. **26**(2): p. 141-163.

66. Vivier, P.H., et al., *In vitro assessment of a 3D segmentation algorithm based on the belief functions theory in calculating renal volumes by MRI*. American Journal of Roentgenology, 2008. **191**(3): p. W127-34.
67. Borgelt, C., et al., *Using fuzzy clustering to improve naive Bayes classifiers and probabilistic networks*. in *Ninth IEEE International Conference on Fuzzy Systems. FUZZ-IEEE 2000 (Cat. No. 00CH37063)*. 2000. IEEE.
68. Tang, Y., et al., *Automatic renal segmentation applied in pediatric MR Urography*. International Journal of Intelligent Information Processing Vol. 1. 2010. 12-19.
69. Sun, Y., et al., *Kidney segmentation in MRI sequences using temporal dynamics*. Proceedings IEEE International Symposium on Biomedical Imaging, 2002. 98-101. IEEE.
70. Pasoglou, V., et al., *Whole-body 3D T1-weighted MR imaging in patients with prostate cancer: feasibility and evaluation in screening for metastatic disease*. Radiology, 2015. **275**(1): p. 155-66.
71. Holle, R., et al., *KORA--a research platform for population based health research*. Gesundheitswesen, 2005. **67 Suppl 1**: p. S19-25.
72. Rathmann, W., et al., *Incidence of Type 2 diabetes in the elderly German population and the effect of clinical and lifestyle risk factors: KORA S4/F4 cohort study*. Diabetic Medicine, 2009. **26**(12): p. 1212-9.
73. Bamberg, F., et al., *Subclinical Disease Burden as Assessed by Whole-Body MRI in Subjects With Prediabetes, Subjects With Diabetes, and Normal Control Subjects From the General Population: The KORA-MRI Study*. Diabetes, 2017. **66**(1): p. 158-169.
74. Abou-El-Ghar, M.E., et al., *Role of diffusion-weighted MRI in diagnosis of acute renal allograft dysfunction: a prospective preliminary study*. The British Journal of Radiology, 2012. **85**(1014): p. e206-11.
75. Roseman, D.A., et al., *Clinical associations of total kidney volume: the Framingham Heart Study*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2017. **32**(8): p. 1344-1350.

76. Laxy, M., et al., *Quality of Diabetes Care in Germany Improved from 2000 to 2007 to 2014, but Improvements Diminished since 2007. Evidence from the Population-Based KOR4 Studies*. PLoS One, 2016. **11**(10): p. e0164704.
77. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. Annals of Internal Medicine. 2009. **150**(9): p. 604-612.
78. Attenberger, U.I., et al., *MR-based semi-automated quantification of renal functional parameters with a two-compartment model--an interobserver analysis*. European Journal of Radiology, 2008. **65**(1): p. 59-65.
79. Will, S., et al., *Automated segmentation and volumetric analysis of renal cortex, medulla, and pelvis based on non-contrast-enhanced T1- and T2-weighted MR images*. Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine, 2014. **27**(5): p. 445-54.
80. Winter, K.S., et al., *Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Assessment of Kidney Function and Renal Masses: Single Slice Versus Whole Organ/Tumor*. Investigative Radiology, 2014. **49**(11): p. 720-27.
81. Christensen, R.H., et al., *Renal volumetry with magnetic resonance imaging*. Acta Radiologica Open, 2017. **6**(9): p. 1-8.
82. Janki, S., et al., *Validation of Ultrasonographic Kidney Volume Measurements: A Reliable Imaging Modality*. Experimental and Clinical Transplantation, 2018. **16**(1): p. 16-22.
83. Cheong, B., et al., *Normal values for renal length and volume as measured by magnetic resonance imaging*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2007. **2**(1): p. 38-45.
84. Gadeberg, P., et al., *How accurate are measurements on MRI? A study on multiple sclerosis using reliable 3D stereological methods*. Journal of Magnetic Resonance Imaging 1999. **10**(1): p. 72-9.
85. Gonzalez Ballester, M.A., et al., *Estimation of the partial volume effect in MRI*. Medical Image Analysis, 2002. **6**(4): p. 389-405.



86. Bae, K.T., et al., *MRI-based kidney volume measurements in ADPKD: reliability and effect of gadolinium enhancement*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2009. **4**(4): p. 719-25.
87. Fathi, A., et al., *Effects of contrast administration on cardiac MRI volumetric, flow and pulse wave velocity quantification using manual and software-based analysis*. The British journal of Radiology, 2018. **91**(1084): p. 20170717.
88. Gloger, O., et al., *Prior shape level set segmentation on multistep generated probability maps of MR datasets for fully automatic kidney parenchyma volumetry*. IEEE Trans Med Imaging, 2012. **31**(2): p. 312-25.
89. Pham, D., et al., *A review of kidney motion under free, deep and forced-shallow breathing conditions: implications for stereotactic ablative body radiotherapy treatment*. Technology in Cancer Research & Treatment, 2014. **13**(4): p. 315-23.
90. Drey, N., et al., *A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease*. American Journal of Kidney Diseases, 2003. **42**(4): p. 677-684.
91. Gregory, D.D., et al., *Impact of chronic kidney disease and anemia on hospitalization expense in patients with left ventricular dysfunction*. The American Journal of Cardiology, 2003. **92**(11): p. 1300-1305.
92. Muntner, P., et al., *Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States*. Journal of the American Society of Nephrology, 2002. **13**(3): p. 745-753.
93. Sarnak, M.J., et al., *Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention*. Circulation, 2003. **108**(17): p. 2154-2169.
94. Sarnak, M.J., et al., *Cardiovascular complications in chronic kidney disease*. 2003. American Journal of Kidney Diseases **41**(6): p. 11-17.
95. Shlipak, M.G., et al., *Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients*. Annals of Internal Medicine 2002. **137**(7): p. 555-562.

96. Mogensen, C.E. et al., *Increased kidney size and glomerular filtration rate in untreated juvenile diabetes: normalization by insulin-treatment*. Diabetologia, 1975. **11**(3): p. 221-4.
97. Thelwall, P.E., et al., *Non-invasive investigation of kidney disease in type 1 diabetes by magnetic resonance imaging*. Diabetologia, 2011. **54**(9): p. 2421-9.
98. Cheung, C.M., et al., *Effects of renal volume and single-kidney glomerular filtration rate on renal functional outcome in atherosclerotic renal artery stenosis*. Nephrology, Dialysis, Transplantation, 2010. **25**(4): p. 1133-40.
99. Cheung, C.M., et al., *MR-derived renal morphology and renal function in patients with atherosclerotic renovascular disease*. Kidney International, 2006. **69**(4): p. 715-22.
100. Gandy, S.J., et al., *A clinical MRI investigation of the relationship between kidney volume measurements and renal function in patients with renovascular disease*. The British journal of Radiology, 2007. **80**(949): p. 12-20.
101. Christiansen, T., et al., *Relationship between MRI and morphometric kidney measurements in diabetic and non-diabetic rats*. Kidney International, 1997. **51**(1): p. 50-6.
102. Christiansen, T., et al., *Changes in kidney volume during pregnancy in non-diabetic and diabetic rats measured by magnetic resonance imaging*. Experimental Nephrology, 1998. **6**(4): p. 302-7.
103. Bak, M., et al., *Renal enlargement precedes renal hyperfiltration in early experimental diabetes in rats*. Journal of the American Society of Nephrology, 2000. **11**(7): p. 1287-92.
104. Avram, M.M. et al., *Renal size and function in diabetic nephropathy*. Nephron, 1989. **52**(3): p. 259-61.
105. Woodard, T., et al., *Segmental Kidney Volumes Measured by Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging and Their Association With CKD in Older People*. American Journal of Kidney Diseases 2014. **65**(1): p. 41-48.
106. Wagner, R., et al., *Exercise-induced albuminuria is associated with perivascular renal sinus fat in individuals at increased risk of type 2 diabetes*. Diabetologia, 2012. **55**(7): p. 2054-8.

107. Gepner, Y., et al., *Effect of Distinct Lifestyle Interventions on Mobilization of Fat Storage Pools: CENTRAL Magnetic Resonance Imaging Randomized Controlled Trial*. *Circulation*, 2018. **137**(11): p. 1143-1157.
108. Wagner, R., et al., *The protective effect of human renal sinus fat on glomerular cells is reversed by the hepatokine fetuin-A*. *Scientific Reports*, 2017. **7**(1): p. 2261.
109. Wang, Y.C., et al., *Renal fat fraction and diffusion tensor imaging in patients with early-stage diabetic nephropathy*. *European Radiology*, 2018. **28**(8): p. 3326-3334.
110. de Vries, A.P., et al., *Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease*. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014. **2**(5): p. 417-26.
111. Peng, X.-G., et al., *Renal lipids and oxygenation in diabetic mice: noninvasive quantification with MR imaging*. *Radiology*, 2013. **269**(3): p. 748-757.
112. Jonker, J.T., et al., *Metabolic imaging of fatty kidney in diabetes: validation and dietary intervention*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2018. **33**(2): p. 224-230.
113. Foster, M.C., et al., *Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study*. *American Journal of Kidney Diseases* 2008. **52**(1): p. 39-48.
114. Zhang, X., et al., *Obesity and renovascular disease*. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2015. **309**(4): p. F273-9.
115. Krievina, G., et al., *Ectopic Adipose Tissue Storage in the Left and the Right Renal Sinus is Asymmetric and Associated With Serum Kidney Injury Molecule-1 and Fibroblast Growth Factor-21 Levels Increase*. *EBioMedicine*, 2016. **13**: p. 274-283.
116. Irazabal, M.V., et al., *Role of renal sinus adipose tissue in obesity-induced renal injury*. *EBioMedicine*, 2016. **13**: p. 21-22.
117. Heber, S.D., et al., *Pancreatic fat content by magnetic resonance imaging in subjects with prediabetes, diabetes, and controls from a general population without cardiovascular disease*. *PLoS One*, 2017. **12**(5): p. e0177154.

118. Peng, X.G., et al., *Renal lipids and oxygenation in diabetic mice: noninvasive quantification with MR imaging*. Radiology, 2013. **269**(3): p. 748-57.
119. Bamberg, F., et al., *Whole-Body MR Imaging in the German National Cohort: Rationale, Design, and Technical Background*. Radiology, 2015. **277**(1): p. 206-20.
120. Petersen, S.E., et al., *Imaging in population science: cardiovascular magnetic resonance in 100,000 participants of UK Biobank - rationale, challenges and approaches*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2013. **15**: p. 46.

## 7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographischen Merkmale und klassische (kardiovaskulären) Risikofaktoren der Teilnehmer.....	26
Tabelle 2: Inter-Reader Variabilität .....	27
Tabelle 3: Vergleich korrigierter und unkorrigierter MRT-Parameter. ....	28
Tabelle 4: Einflussfaktoren auf die Bildqualität. ....	31
Tabelle 5: Einfluss der Anzahl falsch erfasster Organe/Strukturen auf den manuellen Korrekturbedarf.....	32
Tabelle 6: Einfluss der Datenqualität auf den manuellen Korrekturbedarf.....	33
Tabelle 7: Verteilung der korrigierten, nichtadjustierten MRT-Parameter. ....	34
Tabelle 8: Regressionsmodell mit Adjustierung für Alter, Geschlecht und glykämischen Status....	36
Tabelle 9: Regressionsmodell mit Adjustierung für Alter, VAT, HDL, LDL, UACR, Leberfett, GFR, Geschlecht, arterielle Hypertonie und den glykämischen Status.....	37
Tabelle 10: Regressionsmodell mit Adjustierung für Alter, Geschlecht und VAT. ....	38
Tabelle 11: Korrelationskoeffizienten nach Pearson mit entsprechendem 95%-KI stratifiziert nach glykämischen Status.....	39



## 8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ansicht einer frontal halbierten, erwachsenen Niere .....	2
Abbildung 2: Flussdiagramm der Entstehung der KORA-FF4-Kohorte.....	9
Abbildung 3: Exemplarische Segmentierung der koronaren T1- Dixon-WOS-Daten.....	14
Abbildung 4: Einspeisung der Water Only Sequenzen (WOS) in den semi-automatischen Nierensegmentierungsalgorithmus. ....	15
Abbildung 5: Command Window des semi-automatischen Nierensegmentierungsalgorithmus mit Schichtauswahl. ....	16
Abbildung 6: Region of Interest (ROI) im Binärbild sowie in normaler Ansicht.....	17
Abbildung 7: Segmentierungsbereich vor der manuellen Korrektur .....	18
Abbildung 8: Segmentierungsbereich nach Entfernung falsch erfasster Bereiche und Ergänzung nicht erfasster Bereiche. ....	19
Abbildung 9: Flussdiagramm zur endgültigen Datensatzanzahl.....	23
Abbildung 10: Prozentuale Korrektur des Nierenvolumens, des Sinusvolumens, sowie des Sinus Renalis-Fetts.....	29
Abbildung 11: Anzahl und Häufigkeit falsch erfasster Organe/Strukturen. ....	30
Abbildung 12: Diabetesgruppen nach Bildqualität. ....	31
Abbildung 13: Einflussfaktoren auf die der Korrekturzeit .....	33
Abbildung 14: Verteilung der korrigierten, nicht adjustierten Werte der MRT Parameter. ....	35
Abbildung 15: Korrelation des VAT mit den erhobenen Nierenparametern .....	40





## 9. Abkürzungsverzeichnis

<b>ADA</b>	American Diabetes Association
<b>ADPKD</b>	Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung
<b>BMI</b>	Körpermasseindex
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>CVD</b>	Cardiovascular Disease
<b>CKD</b>	Chronic Kidney Disease
<b>DM1</b>	Diabetes Mellitus Typ 1
<b>DM2</b>	Diabetes Mellitus Typ 2
<b>FPG</b>	Fasting Plasma Glucose (Nüchternplasmaglukose)
<b>FOV</b>	Field of View
<b>FOS</b>	Fat-Only-Sequenz
<b>GDM</b>	Gestationsdiabetes mellitus
<b>GFR</b>	Glomeruläre Filtrationsrate
<b>HDL</b>	High-density lipoprotein (Lipoprotein hoher Dichte)
<b>ID</b>	Identifikationsnummer
<b>IFG</b>	Impaired Fasting Glucose (Beeinträchtigung der Nüchternglukose)
<b>IQR</b>	Interquartilsbereich
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>KORA</b>	Kooperative Gesundheitsforschung im Raum Augsburg
<b>KORA-FF4</b>	2. Follow-up Untersuchung der KORA Basisstudie S4
<b>LDL</b>	Low-density lipoprotein (Lipoprotein niedriger Dichte)
<b>LMU</b>	Ludwig-Maximilians-Universität München
<b>M</b>	Median
<b>NSF</b>	Nephrogene Systemische Fibrose
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>SRF</b>	Sinus Renalis-Fett
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>MTRA</b>	Medizinisch-technische RadiologicassistentInnen
<b>OGTT</b>	Oraler Glukosetoleranz-Test
<b>PDFF</b>	Proton Density Fat Fraction (Leberfett)
<b>RAAS</b>	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
<b>ROI</b>	Region of Interest
<b>SANSA</b>	Semi-Automatischer Nierensegmentierungsalgorithmus

<b>SS-FSE</b>	Single-Shot-Fast-Spin-Echo-Sequenz
<b>TE</b>	Time Echo
<b>TR</b>	Time Repeat
<b>UACR</b>	Urin Albumin/Urin Kreatinin Quotient
<b>USA</b>	United States of America (Vereinigten Staaten von Amerika)
<b>VAT</b>	Visceral Adipose Tissue (Viszerales Fett)
<b>WOS</b>	Water-Only-Sequenz

# Appendix A: Curriculum Vitae

## ■ Persönliche Angaben

---

Name, Vornamen	Göpfert, Martin Kaspar David
Geburtsdatum	01. Juni 1991
Geburtsort	München, Deutschland
Nationalität	Deutsch

## ■ Praktische Tätigkeit

---

seit 04/2021	<b>Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum Dritter Orden, München-Nymphenburg</b> Assistenzarzt d. Gynäkologie und Geburtshilfe Leitung: Dr. med. Franz Edler von Koch
03/2019 - 03/2021	<b>Frauenklinik der MünchenKlinik Schwabing, München</b> Assistenzarzt d. Gynäkologie und Geburtshilfe Leitung: Dr. med. Olaf Neumann
01/2017 - 04/2017	<b>Geriatrische Klinik, St. Gallen (Schweiz)</b> Geriatrie und Palliativmedizin Leitung: PD Dr. med. Thomas Münzer
10/2016 - 12/2016	<b>Hospital Italiano, Buenos Aires (Argentinien)</b> Transplantationschirurgie, Gefäßchirurgie, Schilddrüsenchirurgie Leitung: Sung Ho Hyon, MD, PhD
08/2016 - 10/2016	<b>Clínica León XIII, Medellín (Kolumbien)</b> Unfallchirurgie, Viszeralchirurgie, Orthopädie Leitung: Dr. León Jairo Montaña Gómez
05/2016 - 08/2016	<b>Institut für klinische Radiologie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Campus Großhadern</b> Radiologie, interventionelle Radiologie, Neuroradiologie Leitung: Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser
04/2013 - 10/2014	<b>Werkstudent an der Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen-Nürnberg</b> Entwicklung und Aufbau eines ehrenamtlichen Betreuungsprogramms („MedBuddy“) an der Medizinischen Fakultät für internationale Studierende

## ■ Ausbildung

---

09/2014 - 07/2015	<b>Universitat de Barcelona, Barcelona (Spanien)</b> Auslandsjahr im Rahmen des ERASMUS+ Programms
04/2011 - 05/2017	<b>Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen-Nürnberg</b> Studium der Humanmedizin in Regelstudienzeit
08/2007 - 05/2009	<b>Bedford School, Bedford (England)</b> Abschluss: International Baccalaureate
09/2001 - 07/2007	<b>Maria-Theresia-Gymnasium, München</b> Besuch der Förderklasse für Hochbegabte

## ■ Wissenschaftliche Tätigkeiten

---

04/2016-02/2021

**Doktorarbeit an der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München Campus Großhadern**

Thema: „Semi-automatisierte Nieren-Volumetrie zur Bestimmung der renalen Fettverteilung bei Personen mit Prädiabetes, Diabetes sowie normaler Glukosetoleranz“

Doktorvater: Prof. Dr. Andreas Helck

02/2020

**Publikation: “Renal and renal sinus fat volumes as quantified by magnetic resonance imaging in subjects with prediabetes, diabetes, and normal glucose tolerance”**

Notohamiprodjo M, **Goepfert M**, Will S, Lorbeer R, Schick F, Rathmann W, Martirosian P, Peters A, Müller-Peltzer K, Helck A, Rospleszcz S, Bamberg F.

PLoS One 15, No. 2 (2020): e0216635.

## Appendix B: Danksagung

Diese Dissertationsschrift ist meiner geliebten Mutter gewidmet, eine bewundernswerte Ärztin in jeder Hinsicht und ein großes Vorbild für mich. In einer Zeit, in der Sexismus an deutschen Universitäten noch ungestraft bleiben konnte, wurde ihr die mehr als verdiente Promotion zur Dr. med. verwehrt. Ihr gilt diese Arbeit mehr als jeder anderen Person.

An erster Stelle gilt mein Dank den Direktoren Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser und Prof. Dr. med. Jens Ricke, die mir meine Dissertation an der Klinik und Poliklinik für Radiologie des LMU-Klinikums ermöglicht haben.

Bei Prof. Dr. med. Andreas Helck möchte ich mich für seine Ausdauer in der Rolle als Doktorvater über die vergangenen Jahre bedanken.

Auch Prof. Dr. med. Mike Notohamiprodjo gilt mein besonderer Dank für sein beherztes Einspringen nach dem abrupten Ausstieg meiner früheren Betreuerin. Mit seiner Unterstützung konnten wir unsere Ergebnisse erfolgreich publizieren.

Dr. rer. nat. Maximilian Gorelashvili lehrte mich die wissenschaftlichen Grundlagen einer Dissertationsschrift und nahm mir so die Angst vor dem weißen Blatt. Dafür gilt ihm meine tiefe Dankbarkeit.

Dr. rer. biol. hum. Susanne Rospleszcz danke ich für ihre Unterstützung weit über die statistische Auswertung hinaus, mit der sie zeitweise die Rolle meiner Betreuerin übernahm.

Dank der Hilfe von Dr. rer. nat. Michael Ingrisch konnte ich sämtliche technische Hürden während der Datenauswertung überwinden, wofür ich ihm nachhaltig dankbar bin.

Prof. Dr. med. Clemens Cyran, der mich über mein gesamtes Studium begleitete, möchte ich von Herzen für seine Rolle als Mentor danken.

Abschließend möchte ich die größte Dankbarkeit meinen Eltern Eva Göpfert und Dr. med. Reinhard Göpfert sowie meinem Bruder Johannes Göpfert gegenüber für ihre bestärkende, ausdauernde Unterstützung während meiner Ausbildung und darüber hinaus zum Ausdruck bringen. Als unerschütterliche Grundfeste bilden sie das Fundament meines bisherigen Werdegangs.